AUS DEM KGL. PREUSSISCHEN INSTITUT FÜR INFEKTIONSKRANKHEITEN „ROBERT KOCH".
(Stellvertr. Direktor: Geheimrat Prof. Dr. NEUFELD.)

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR FRAGE DER SCHUTZIMPFUNG GEGEN TYPHUS UND CHOLERA.

INAUGURAL-DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
IN DER MEDIZIN UND CHIRURGIE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
KÖNIGLICHEN FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT
ZU BERLIN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

VORGELEGT
VON

Dr. med. vet. RICHARD WEBER,
WISSENSCHAFTLICHER HILFSARBEITER
AM KÖNIGL. INSTITUT FÜR INFEKTIONSKRANKHEITEN „ROBERT KOCH".

TAG DER PROMOTION: 12. AUGUST 1916.

LEIPZIG
VEIT & COMP.
1916

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Königlichen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin.
Referent: Geheimrat Prof. Dr. Flügge.

Vorliegende Arbeit erscheint in der
„*Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten*". Bd. LXXXII.

Druck von Metzger & Wittig in Leipzig.

MEINER LIEBEN MUTTER.

Die nachstehenden Untersuchungen, die auf Veranlassung und unter Leitung von Herrn Geheimrat Neufeld ausgeführt worden sind, bezwecken, einige Fragen bezüglich des Impfschutzes gegen Typhus und Cholera, soweit dieselben der experimentellen Prüfung zugänglich sind, zu klären.

In den einzelnen Abschnitten soll auf einschlägige Veröffentlichungen anderer Autoren hingewiesen, eine eingehende Übersicht über die Literatur jedoch nicht gegeben werden, da mehrere zusammenfassende Arbeiten über den Gegenstand in neuerer Zeit erschienen sind. Es sei vor allem auf die reichhaltige und objektive Arbeit von Friedberger[1] verwiesen, ferner auf die zusammenfassenden Artikel von Besredka[2], von Gay[3] und von Fornet[4] sowie auf die kritische Übersicht, die Bessau[5] kürzlich gegeben hat. Mit Recht betont Bessau, daß gerade auf diesem Gebiet auffallend häufig weitgehende praktische Folgerungen aus einem Beobachtungsmaterial gezogen worden sind, das einer ernstlichen Prüfung gar nicht Stand hält, und daß insbesondere bei den Urteilen über die neueren Immunisierungsverfahren in der Regel die quantitativen Verhältnisse nicht berücksichtigt worden sind.

---

[1] Im *Handbuch* von Kraus-Levaditi. Bd. I. 1908.
[2] *Bulletin Pasteur.* 1913, 665.
[3] Weichardts *Jahresbericht.* 1913.
[4] Kolle-Wassermanns *Handbuch.* II. Aufl. Bd. IV.
[5] *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. Nr. 7.

Unsere Beobachtungen beziehen sich zum größten Teil auf die aktive Immunisierung von Meerschweinchen; viele Fragen bezüglich der quantitativen und zeitlichen Verhältnisse der Immunität lassen sich überhaupt nur durch Versuche mit aktiver Immunisierung klären, da die Menge der im Blut auftretenden Antistoffe und die zeitlichen Veränderungen des Antikörpergehaltes nach vielfachen Erfahrungen (vgl. auch die jüngst von Ungermann gemachten Mitteilungen) dem Immunitätsgrad des betreffenden Tieres nicht zu entsprechen brauchen: Andererseits bieten die serologischen Untersuchungen natürlich den großen Vorteil, daß sie über das Verhalten des Menschen bei der Schutzimpfung Aufschluß geben, insbesondere gibt die Titrierung der Sera im Pfeifferschen Versuch den zuverlässigsten Maßstab für die spezifischen Reaktionen des menschlichen Körpers; diese Methode und die Beobachtung der aktiven Immunität müssen sich gegenseitig ergänzen. Auch wir haben in einer Untersuchungsreihe die Sera von zahlreichen schutzgeimpften Menschen auf ihren Antikörpergehalt untersucht; ferner wurden über die nach verschiedenen Impfstoffen bei Menschen auftretenden Reaktionen einige Beobachtungen gemacht, die von den geltenden Anschauungen abweichen.

1. Über einige quantitative und zeitliche Verhältnisse bei der aktiven Immunisierung.

Der erste Versuch, der — ausschließlich der interkurrent eingegangenen und der Kontrollen — 148 Tiere umfaßt, betrifft zunächst die quantitativen Verhältnisse des Impfschutzes bei der Typhusimmunisierung, d. h. die Frage, ob größere Dosen bei der Vorbehandlung einen entsprechend sichereren Schutz geben als kleinere, und welche Grenzen etwa nach oben und unten dabei erkennbar sind; sodann den zeitlichen Verlauf, d. h. die Frage, von wann ab die Immunität nachweisbar ist, wann sie ihren Höhepunkt erreicht und wann sie erlischt. Der Versuch gibt auf beide Fragen insofern keine erschöpfende Antwort, als die Grenzen in beiden Fällen nicht festgelegt wurden; er gibt aber doch bestimmte Anhaltspunkte für die Frage der Dosierung des Impfstoffes und für die Beurteilung des zeitlichen Verlaufes der Immunität und bildet gewissermaßen die Grundlage für die experimentelle Bearbeitung der weiteren Fragen. Es ist ohne weiteres klar, daß, wenn z. B. zwei verschiedene Typhusstämme bezüglich ihrer immunisierenden Fähigkeit miteinander verglichen werden sollen, es zweckmäßig ist, vorher zu wissen, bis zu welcher Dosis herab etwa ein gut immunisierender Stamm zu schützen pflegt, und zu welchem Zeitpunkt die Nachprüfung die besten Resultate ergibt.

Zur Vorbehandlung benutzten wir 7 verschiedene Dosen, von 1·5 Öse abgetöteter Typhuskultur bis herab zu 0·0015, also der 1000fach kleineren Menge; die Zeit zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung wurde ebenfalls 7mal abgestuft, von 1 bis 7 Wochen.

Wir gingen dabei nicht etwa so vor, daß wir alle unsere Tiere gleichzeitig mit den verschiedenen Mengen der abgetöteten Kultur injizierten und nun jede Woche einen Teil der Tiere mit lebender Kultur nachspritzten, sondern es wurden 7 Wochen hindurch an einem bestimmten Wochentage jedesmal 28 Meerschweinchen (4 mit jeder Dosis) vorbehandelt und in der 8. Woche sämtlich gleichzeitig infiziert. Unserer Ansicht nach ist man nur auf diese Weise sicher, daß die Tiere wirklich einer gleich schweren Infektion ausgesetzt worden sind.

Die Immunisierung geschah, wie in allen folgenden Versuchen, durch subkutane Injektion an der Brust; wir benutzten dazu im ersten Versuch den Typhusstamm 4, der sich bereits früher als gut immunisierend erwiesen hatte. Der Impfstoff war in jedem Fall frisch, meist 24 Stunden, bisweilen wenige Tage vor der Einspritzung durch Erhitzen auf 54° im Wasserbad hergestellt und nicht mit Karbol versetzt. Die Nachprüfung geschah intraperitoneal mit einer Öse des Typhus 58, wie die Kontrollen zeigen, etwa der 4fachen tödlichen Dosis.

Leider sind in diesem wie in manchem der folgenden Versuche ziemlich viele Tiere interkurrent eingegangen. Gegen einen Zusammenhang der Todesfälle mit der Vorbehandlung spricht, daß sie im allgemeinen nach kleinen und großen Dosen gleich häufig auftraten, ferner der Befund von Stallseuchen (insbesondere der bekannten schleichenden Pneumokokkeninfektion der serösen Höhlen) bei einer Anzahl näher untersuchter Tiere, deren Auftreten wohl durch die zeitweise recht schlechten Futterverhältnisse begünstigt wurde (s. Tabelle I).

Bezüglich des zeitlichen Verlaufs des Impfschutzes zeigt die Tabelle, daß nach einer Woche der Schutz noch recht gering ist, und daß die Ergebnisse zu dieser Zeit unsicher und unregelmäßig sind; offenbar spielen hier individuelle Unterschiede eine besonders große Rolle. Ein so früher Zeitpunkt ist also bei derartigen Versuchen durchaus ungeeignet zur Nachprüfung. Der Schutz steigt alsdann schnell und erreicht etwa in der 5. Woche den Höhepunkt, auf dem er mindestens bis zur 7. Woche bleibt. Weiter hinaus wurde der Versuch nicht fortgesetzt. Rechnen wir alle Tiere zusammen, so sind von den 68 in der 5. bis 7. Woche nachgeprüften nur 12 = 17·8 Prozent eingegangen, von den 80 nach 1 bis 4 Wochen geprüften dagegen 45 = 56 Prozent.

Tabelle I.

Versuch 1 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist vom Stamm Ty. 4 durch Erhitzen auf 54° hergestellt und wird frisch ohne Karbolzusatz verwendet.

Vorbehandelt vom 16. IX. bis 28. X. 1915.

Nachgeprüft am 4. XI. 1915 mit je 1 Öse Ty. 58.

Dosis des Impfstoffs in Ösen	Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug:																				
	7 Wochen			6 Wochen			5 Wochen			4 Wochen			3 Wochen			2 Wochen			1 Woche		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
	g	g		g	g		g	g		g	g		g	g		g	g		g	g	
1·5	225	257	0	265	317	0	320	347	0	212	225	0	205	217	0	155	175	0	180	185	+
	250	280	0	270	320	0	235	250	0	195	260	0				170	177	0	330	305	0
				260	345	0	235	275	0							220	230	0	280	270	+[2]
							255	280	0										300	275	0
0·5	205	215	0	180	272	0	245	252	0	205	270	0	—	180	+	240	275	0	130	125	+
	285	279	0	295	385	0	265	325	0				195	200	+	180	205	+	180	172	+
				160	230	0	215	245	0							240	245	0	150	152	+
				235	277	0										170	202	+			
0·15	240	240	0	200	255	0	290	330	0	167	232	0	200	225	+	220	230	0	270	207	+
	250	265	0	135	170	0	240	285	+	237	305	0	220	222	0	230	270	0	150	142	+
	245	275	0	210	250	0	220	255	0							220	250	0	160	160	+
	240	270	0				235	280	0										230	217	0
0·05	220	232	0	270	297	0	270	320	0	202	232	0	195	200	0	250	250	0	250	237	0
	290	310	0	195	232	+	190	290	0				200	215	0	—	182	+	210	175	0
	195	237	+	150	225	0	245	305	0				205	205	0	175	225	0	210	197	+
	215	232	+	175	240	0	265	355	0										350	310	0
0·015	265	325	0	165	215	+	265	332	0	285	270	+	170	175	0	180	217	+	180	270	+
	205	285	0	235	267	+	210	225	0	182	252	+	165	180	+	180	190	+	230	217	+
				185	252	+	245	290	0				195	202	+	170	217	0	180	187	+
				280	332	+							240	242	+				220	185	+
0·005	230	280	0	210	312	+	220	200	0	180	200	+	270	275	+	240	250	+	220	195	+
	230	285	0	160	200	+	300	295	0	210	272	0				200	222	+	260	230	0
	245	295	0	250	270	0	250	267	0	190	205	0				180	195	+	330	270	0
							255	295	0	170	195	+				180	217	+			
0·0015	230	295	0	265	285	0	225	210	0	200	215	+	245	262	+	225	230	+	320	285	0
				225	305	+	300	340	0	232	250	+	200	205	+	265	262	+	220	212	+
				165	260	+	265	302	0				155	155	+	250	300	+	230	232	+
							325	305	0				220	230	+				200	187	+

+ = tot (an Typhus) nach 24 Stunden

+[2] = tot (an Typhus) nach 48 Stunden

0 = überlebt.

Virulenzprüfung.

1 Öse	$^1/_2$ Öse	$^1/_4$ Öse	$^1/_8$ Öse	$^1/_{16}$ Öse
227 g +	217 g +	235 g +	232 g 0	225 g 0

Ergebnis: (tot nach 24 Stunden).

Ösen	7 Woch.	6 Woch.	5 Woch.	4 Woch.	3 Woch.	2 Woch.	1 Woche	Zus.
1·5	2—0	3—0	4—0	2—0	1—0	3—0	4—1	19—1
0·5	2—0	4—0	3—0	1—0	2—2	4—2	3—3	19—7
0·15	4—0	3—0	4—1	2—0	2—1	3—0	4—3	22—5
0·05	4—2	4—1	4—0	1—0	3—0	3—1	4—1	23—5
0·015	2—0	4—4	3—0	2—2	4—3	3—2	4—4	22—15
0·005	3—0	3—2	4—0	4—2	1—1	4—4	3—1	22—10
0·0015	1—0	3—2	4—0	2—2	4—4	3—3	4—3	21—14
Zus.	18—2	24—9	26—1	14—6	17—11	23—12	26—16	
	68—12 = 17·8%			80—45 = 56%				

2—0 bedeutet: 2 Versuchstiere, davon keins gestorben.

Ebenso eindeutig ist der Versuch bezüglich der quantitativen Verhältnisse: je größer die Dosis der Vorbehandlung (Grenze — $1^1/_2$ Ösen), um so sicherer die Schutzwirkung. Da die Immunität, wie wir soeben sahen, recht langsam ansteigt, so ist sie nach Vorbehandlung mit größeren Dosen früher nachweisbar als bei kleineren; bei den letzteren tritt der Schutz anscheinend viel langsamer ein, d. h. er erreicht später den Schwellenwert, oberhalb dessen er durch die gewählte Art der Prüfung erst nachweisbar wird. So war bei unserem Versuch nach Vorbehandlung mit $1^1/_2$ Ösen schon in der 2. Woche ein vollständiger, bei den kleineren Dosen dagegen meist erst von der 4. Woche an ein einigermaßen sicherer Schutz erkennbar.

Ein ähnliches Verhalten ist bei Versuchen mit aktiver Immunisierung auch sonst vielfach beobachtet worden, sobald auf den zeitlichen Verlauf genauer geachtet wurde. Sehr lehrreiche Beispiele dafür hat schon Löffler in seiner Arbeit über die Immunität bei Mäuseseptikämie(Rotlauf-)bazillen gegeben. Er fand, daß gegen diese Bakterien immunisierte Kaninchen bereits vom 7. Tage an gegen eine subkutane Impfung (am Ohr), dagegen erst nach etwa 23 Tagen gegen Nachimpfung der Hornhaut geschützt waren, die Immunität der Kornea scheint also später einzutreten. „Es ist merkwürdig," sagt Löffler, „daß ein Organ früher immun wird als ein anderes." In Wirklichkeit ist bei diesem Versuch wohl zweifellos nicht der Ort, sondern die Schwere der Infektion ausschlaggebend; die Infektion von der Hornhaut ist für das vorbehandelte Kaninchen schwerer zu über-

winden, als die subkutane Einspritzung, und zwar wahrscheinlich deshalb, weil hier nur ein geringerer Bruchteil der im Blut vorhandenen Antikörper rechtzeitig zur Wirkung kommt, als bei subkutaner Infektion. Würde man in einem solchen Fall zur subkutanen Nachprüfung eine viel größere Dosis oder eine viel virulentere Kultur verwenden, so würde man gewiß auch bei dieser Applikation die Immunität erst zu einem späteren Zeitpunkt feststellen. Hätte Löffler sich mit der ersten Nachprüfung begnügt, oder würde man zu einem solchen Versuch Kaninchen nehmen, die weniger hoch immunisiert sind, so ergibt sich leicht die falsche Schlußfolgerung: die subkutane Immunisierung schützt nicht gegen Infektion von der Hornhaut aus, während es richtig heißen muß: die quantitativen und (daher scheinbar die zeitlichen) Verhältnisse für die Antikörperwirkung sind in der Hornhaut andere, und zwar weniger günstige als z. B. im subkutanen Gewebe.

Es bedarf keiner näheren Ausführung, daß dieselben Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden müssen, bevor man, wie es heute so vielfach geschieht, die Behauptung aufstellt, die natürliche Infektion des Menschen mit Cholera und Typhus sei so völlig verschieden von der experimentellen Infektion unserer Meerschweinchen, daß auch die Vorgänge der Immunität in beiden Fällen grundsätzlich verschieden sein müßten. So wenig man natürlich ausschließen kann, daß grundsätzliche Unterschiede solcher Art vielleicht einmal aufgedeckt werden könnten, so müssen wir doch Bessau vollkommen darin beistimmen, daß bisher irgendwelche Beweise dafür nicht erbracht worden sind, und daß dem Schlagworte „Gewebsimmunität“ (für das der erwähnte Löfflersche Versuch sehr lehrreich ist) bisher eigentlich noch kaum konkrete Erfahrungen zugrunde liegen.

Durchaus ähnlich, aber in vieler Hinsicht klarer liegen die Verhältnisse bezüglich der passiven Immunität, wie Ungermann und Kandiba ausgeführt haben. Auch hier — wo eine Gewebsimmunität nicht in Frage kommt — hat man die Ursachen zahlreicher Mißerfolge viel zu oft in der Qualität der Heilsera gesucht anstatt in den quantitativen und Verteilungsverhältnissen. Ungermann und Kandiba brauchten, um ein Meerschweinchen gegen die intraperitoneale Infektion mit 1 Öse Cholera zu schützen, 200mal so viel Serum, wenn sie es intravenös, als wenn sie es peritoneal gaben. Dabei liegen die Umstände hier insofern noch recht günstig, als aus dem Blut verhältnismäßig leicht Antistoffe in die entzündete Bauchhöhle übergehen und dort reichlich Komplément vorfinden; da die Verhältnisse in der Darmwand offenbar in jeder Hinsicht viel ungünstiger sind, so ist es wohl leicht zu erklären, daß ein im Pfeiffer-

schen Versuch hochwertiges Choleraserum bei der menschlichen Cholera versagt.

Es bedarf wohl auch keiner komplizierten Annahme, um zu verstehen, daß man bei immunisierten Kaninchen ebenso wie nicht vorbehandelten eine chronische typhöse Affektion der Gallenblase erzeugen kann, ähnlich wie sie bei typhusdurchseuchten Menschen, die gewiß einen hohen Grad von Immunität besitzen, oft zurückbleibt. Wenn die Bazillen einmal in die Gallenblase gelangt sind (im Tierversuch nach lokaler Einverleibung oder nach intravenöser Einspritzung meist sehr großer Mengen), so sind sie natürlich in der Galle selbst jeder Einwirkung der Antistoffe entzogen und in der Schleimhaut der Gallenblase sind die Bedingungen für eine Wirkung der Antistoffe offenbar auch recht ungünstig.

Man hat auch darauf hingewiesen, daß die Immunisierungsverfahren, die bei Meerschweinchen so ausgezeichnet wirken, beim Menschen in vielen Fällen vollkommen versagen, und hat darin ebenfalls einen grundsätzlichen Unterschied sehen wollen. Unser Versuch zeigt, daß bei Meerschweinchen ebenfalls sehr starke Unregelmäßigkeiten vorkommen, und daß sehr häufig aus individuellen Gründen von gleich vorbehandelten und in gleicher Weise nachgeprüften Tieren etwa nur die Hälfte oder in anderen Fällen $^1/_3$ oder $^2/_3$ geschützt sind, während die übrigen sich nicht anders verhalten, wie unbehandelte Tiere. Dieses Ergebnis, das unseres Erachtens durchaus dem entspricht, was viele Statistiken über die Typhusschutzimpfungen am Menschen zeigen, ist sogar bei den in unserer Tabelle I zusammengestellten Versuchen die Regel, während ein vollständiger Schutz, d. h. ein Überleben sämtlicher Tiere ein Ausnahmeresultat darstellt, das nur unter besonderen zeitlichen und quantitativen Bedingungen erreicht wird.

Ehe wir auf einige weitere Folgerungen eingehen, seien zunächst zwei Versuche mitgeteilt, die den ersten in zeitlicher und quantitativer Hinsicht ergänzen.

Der Versuch II, bei dem zur Vorbehandlung und Nachprüfung der gleiche Stamm, nämlich Typhus 58, diente, betrifft die Dauer des Impfschutzes. Die Nachprüfung geschah nach beinahe 5 Monaten; von den 4 Tieren starben 2 verspätet, 2 blieben am Leben. Die Deutung des Versuchs wird aber dadurch erschwert, daß die Versuchstiere inzwischen sehr groß geworden waren (450 bis 630 g); zwei Kontrollen von etwa 600 g Gewicht blieben mit 1 bzw. $^1/_2$ Öse Infektion ebenfalls am Leben, während die kleineren Kontrollen zwischen 200 und 300 g bis zu $^1/_{32}$ Öse herunter starben. Auch sonst haben wir bei derart großen Tieren ähnliche Ergebnisse gehabt. Es lassen sich daher Versuche dieser Art nicht gut über so lange Zeit hinaus

Tabelle II.

Versuch 2 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist aus Stamm Ty. 58 hergestellt und wird frisch ohne Karbolzusatz verwendet.

Vorbehandelt am 6. VIII. 1915.

Nachgeprüft am 31. XII. 1915.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung beträgt fast 5 Monate.

Vorbehandelt mit Ty 58	Nachgeprüft mit 1 Öse Ty. 58		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
0,05 Öse	121	450	$+^2$
	186	500	0
	283	450	$+^2$
	183	630	0

Kontrollen (vgl. auch Versuch 3 A):

1 Öse		$^1/_2$ Öse	
580 g	0	600 g	0

fortsetzen. Immerhin spricht der Versuch wohl deutlich dafür, daß die Immunität nach 5 Monaten bereits im Abklingen war.

Der folgende Versuch 3 gibt die Fortsetzung des Versuches 1 in quantitativer sowie in zeitlicher Hinsicht. Auch hier ist die Grenze nicht erreicht; die gewählten 3 Dosen, $^1/_{20}$, 4 und 8 Ösen, haben bei Nachprüfung nach etwa 4 Wochen sämtlich annähernd sicheren Schutz gegen die gewählte Infektion bewirkt. Auch nach 11 Wochen ist noch ein Schutz vorhanden, doch standen hier nur 5 Versuchstiere zur Verfügung, von denen eins, das mit der größten, und das einzige, das mit der kleinsten Dosis vorbehandelt war, starben. Besonders wichtig erscheint uns, daß wir auch bei diesem Versuch trotz der enormen Mengen keine Andeutung dafür erhalten haben, daß zu große Dosen eine schlechtere Wirkung haben können als kleinere. Zufolge Versuch 1 tritt aber auch bei Nachprüfung nach 8 Tagen — dem kleinsten von uns gewählten Intervall — keine Andeutung einer negativen Phase auf: die Ergebnisse sind auch hier bei den größeren Dosen zum mindesten nicht schlechter als bei kleineren. Man hätte denken können, daß so große Dosen, wenn auch nicht eine negative Phase im eigentlichen Sinne, d. h. eine Verminderung der spezifischen Immuni-

Tabelle III.

Versuch 3 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist von Stamm Ty. 4 hergestellt und wird frisch ohne Karbolzusatz verwendet.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug bei Versuch A 29 Tage, bei Versuch B 79 Tage.

Dosis der Vorbehandlung in Ösen	A. Vorbehandelt 2. XII. 15. Nachgeprüft am 31. XII. 15 mit 1 Öse Ty. 58			B. Vorbehandelt 25. XI. 15. Nachgeprüft am 12. II. 15 mit 1 Öse Ty. 58		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
8 Ösen	280	330	0	280	400	0
	260	290	+	200	260	+
	280	310	0	260	310	0
	270	280	0			
4 Ösen	230	260	0			
	270	350	0	280	270	0
	240	300	0			
	230	310	0			
$^1/_{20}$ Öse	300	350	+[2]			
	230	250	0	240	333	+
	230	260	0			

Virulenzprüfung zu A. 31. XII. 15. (Die Zahlen bedeuten die Gewichte.)

1 Öse	$^1/_2$ Öse	$^1/_4$ Öse	$^1/_8$ Öse	$^1/_{16}$ Öse	$^1/_{32}$ Öse
230 +	270 +	170 +	250 +	270 +[2]	210 +[2]

Gleichzeitig wurde die Kultur an zwei großen Meerschweinchen geprüft:

1. Gewicht 580, 1 Öse, lebt.
2. „ 600, $^1/_2$ Öse, lebt.

Kontrolle zu B. 12. II. 15: 1 Öse +. Kleinere Dosen nicht geprüft.

tät, so doch vielleicht gesteigerte Empfindlichkeit auf Grund einer allgemeinen Schwächung hervorrufen könnten; davon ist aber nichts zu bemerken.

Wir haben absichtlich im Versuch 3 äußerst hohe Dosen, 8 Ösen, Typhus gegeben. Die absolute Dosis für unsere Tiere war also etwa 48mal so groß, wie wir beim Menschen bei der ersten Impfung zu geben pflegen. Bekanntlich ist vielfach, insbesondere von Wright die Annahme vertreten worden, daß große Dosen ungünstig wirken und geradezu gefährlich

seien; Wright hat vor großen Dosen gewarnt, er glaubt sogar, daß nach sehr großen Impfstoffmengen eine dauernde „negative Phase“ eintreten, d. h. ein Schutz völlig ausbleiben kann, nach mittleren Dosen soll die negative Phase längstens etwa 3 Wochen dauern, bei kleinen soll sie ganz wegfallen. Diese Anschauungen sind schon deswegen von vornherein etwas unwahrscheinlich, weil die natürliche Typhusinfektion zweifellos die schwerste und dabei nach allgemeiner Annahme die sicherste „Schutzimpfung“ gegen Typhus ist, die wir kennen; soweit wir wissen, gewährt auch bei Infektionskrankheiten überhaupt eine einmalige Erkrankung im allgemeinen einen um so sichereren Schutz vor erneuter Infektion, je schwerer, nicht je leichter sie verläuft. Soweit Wrights Anschauung bezüglich der negativen Phase experimentell geprüft worden ist, hat sie sich nicht bestätigt (Pfeiffer und Friedberger).

Wir kehren nunmehr nochmals zu unserer Tabelle I zurück. Die Resultate mit der größten Immunisierungsmenge, $1^1/_2$ Öse, übertreffen weitaus diejenige mit allen anderen Dosen, indem von allen 18 Tieren nur 1, oder wenn man die Ergebnisse der immer unsicheren Nachprüfung nach der ersten Woche wegläßt, von 15 Tieren keins der Infektion erlegen ist. Wird die Dosis der Vorbehandlung nun aber verringert und zwar jedesmal annähernd um $^1/_3$, so sehen wir bei den 3 folgenden Dosen: 0·5—0·15—0·05 Ösen, daß die Resultate sogleich schlechter werden (18·8 Prozent Todesfälle), wir finden aber bei Vergleich dieser 3 Dosen untereinander keinen irgend sicheren Unterschied in der Wirkung; die kleinste hat sogar etwas besser gewirkt als die 10mal größere. Durchaus das gleiche sehen wir bei den 3 kleinsten Dosen: 0·015—0·005—0·0015; auch hier wieder im ganzen eine erhebliche Verschlechterung des Erfolges, aber dabei hat die kleinste der 3 Dosen zufällig eher etwas besser gewirkt als die größte.

Wir geben nachstehend eine kleine Übersicht über diese quantitativen Verhältnisse. Dabei sind aus den schon erwähnten Gründen die nach einer Woche nachgeprüften Tiere unberücksichtigt gelassen.

Impfstoffdosis in Ösen	Zahl der Tiere		Davon †	
1·5	15		0	= 0 Prozent
0·5	16		4	
0·15	18	53	2	10 = 18·8 Prozent
0·05	19		4	
0·015	18		11	
0·005	19	54	9	31 = 57 Prozent
0·0015	17		11	

Diese Zahlen scheinen uns für die Verwertung aller derartigen Versuche von Interesse zu sein. Wenn es sich bei immerhin ziemlich großen Versuchsreihen zweimal ereignet, daß die 10fach kleinere Dosis desselben Impfstoffes eher etwas besser wirkt, als die größere, so geht daraus hervor, wie schwer es ist, auf Grund derartiger Versuche zu entscheiden, um wieviel z. B. ein Impfstoff einem zweiten überlegen oder eine ältere Probe gegenüber einer frischen abgeschwächt ist. Wir müssen uns darüber klar sein, daß wir mit unseren Methoden dabei nur gröbere Unterschiede feststellen können, und daß es z. B. nicht ganz leicht wäre, auf diese Weise die Frage beantworten zu wollen, ob ein Impfstoff in seiner Wirksamkeit um 50 bis 75 Prozent heruntergegangen ist. Man hat sich in dieser Hinsicht wohl vielfach falsche Vorstellungen über die Leistungsfähigkeit unserer Methoden gebildet. Auch in den späteren Versuchen, in denen wir ebenfalls vielfach abgestufte Impfstoffmenge verwendet haben, finden sich ähnliche Beispiele; es ist durchaus nicht gesagt, daß, wenn man auch je 6 oder 8 Tiere zum Versuch verwendet, eine 10mal größere Impfstoffdosis in jedem Falle bessere Zahlen ergeben muß, als die kleinere Menge. Nur ganz große Zahlen, die aus mannigfach variierten Versuchen gewonnen sind, können hier ein sicheres Bild geben. So beweisen die Zahlen unserer Tabelle, wie auch der zuletzt gegebene Auszug daraus sehr deutlich zeigt, — und wie sich in allen späteren größeren Versuchsreihen (z. B. Tab. XIII, S. 380) immer wieder bestätigt —, daß bei Steigerung der Impfstoffdosis die Wirkung gesetzmäßig steigt; im einzelnen zeigen sich aber dabei große Unregelmäßigkeiten. Bezüglich anderer Methoden sei darauf hingewiesen, daß die intravenöse Einspritzung von Impfstoff mit nachfolgender Titrierung des Serums im Pfeifferschen Versuch — abgesehen von der Frage, wieweit man daraus einen Rückschluß auf die Bewertung des betreffenden Impfstoffes für die aktive Immunisierung ziehen kann — offenbar noch weniger gleichmäßige Ergebnisse liefert. Daß der Titer des Serums dabei in sehr weitem Maße von der Menge des injizierten Antigens unabhängig und andererseits von der Individualität des Organismus abhängig ist, zeigen die Versuche von Friedberger mit intravenöser Injektion von Cholera bei Kaninchen und deren Ergänzung durch Meinicke, Jaffé und Flemming, sowie die Ergebnisse der von Friedberger und Moreschi am Menschen ausgeführten intravenösen Einspritzungen von abgetöteten Typhusbazillen. Dagegen erhielten Kutscher und Hetsch große und konstante Unterschiede, als sie die Sera einer größeren Zahl von Versuchspersonen im Pfeifferschen Versuch auswerteten, die einer 3maligen Vorbehandlung einerseits mit großen, andererseits mit kleinen Dosen von Typhusimpfstoff unterzogen worden waren (im ganzen auf

je 3 Injektionen verteilt 6 Ösen bzw. 0·3 Ösen, also die 20fach kleinere Menge. Unsere Versuche zeigen, daß dasselbe auch für die aktive Immunisierung gilt; sie bestätigen also durchaus die von Kolle in dieser Hinsicht nachdrücklich vertretene Anschauung.

Es ist nun aber von Interesse, zu sehen, daß trotzdem auch recht kleine Dosen nicht ganz ohne Wirkung sind. In Tabelle I ist die untere Grenze der Impfstoffmenge, die überhaupt noch einen erkennbaren Einfluß hat, offenbar noch nicht erreicht. Wenn wir sehen, wie allmählich die Wirkung bei Verringerung der Dosis abklingt, so erinnert dieses Verhalten, ebenso wie die langsame Ausbildung des spezifischen Zustandes, an die Verhältnisse bei der Anaphylaxie. Daher wurde bei einigen Tieren eine Vorbehandlung mit ganz kleinen Dosen versucht, die teils 1malig, teils, was bei Eiweiß-Anaphylaxie sich bisweilen als noch wirksamer erwiesen hat, 3malig wiederholt gegeben wurden, und zwar letzteres mit zwei verschiedenen Intervallen, so daß also 3 Reihen entstehen, die in der Tabelle mit A, B, C bezeichnet sind.

Tabelle IV.

Versuch 4 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist von Stamm Ty. 4 hergestellt und wird frisch, bzw. einige Tage im Eisschrank aufbewahrt, ohne Karbolzusatz verimpft.

Zeitraum zwischen letzter Vorbehandlung und Nachprüfung:
bei 1: 36, 32, 25 Tage,
bei 2: 67, 63, 56 Tage.

Vorbehandelt:

	A	B	C
	1 ×	3 × alle 2 Tage	3 × alle 5 Tage
	am 25. XI. 15	1. am 25. XI.	1. am 25. XI.
		2. „ 27. XI.	2. „ 30. XI.
		3. „ 29. XI.	3. „ 6. XII.

1. Nachgeprüft am 31. XII. 15 mit 1 Öse Ty. 58 (Virulenzprüfung vgl. Versuch 3 A).

Dosis des Impfstoffs in Ösen	A			B			C		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
0·0015	284	330	+[2]	172	180	+[2]	279	300	0
	287	360	+[2]	182	230	+	273	320	+[2]
	285	350	+[2]	340	400	+[2]			
	255	270	+	250	250	0			

2. Nachgeprüft am 31. I. 16 mit 0·6 Öse Ty. 58.

Dosis des Impfstoffs in Ösen	A			B			C		
	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
0·0005	260	430	0	157	225	+	281	350	+
	177	420	+	150	225	+	190	300	+[2]
	180	250	+	142	300	+	210	275	+
				137	320	+	189	280	+
0·00015	242	300	+	242	280	+[2]	232	290	+[2]
	155	200	+[2]	170	260	+	231	260	+[2]
	176	210	+	230	270	+	249	300	+
	277	320	0				210	250	+
0·00005	185	320	0	295	370	0	313	360	+
	230	210	+	220	210	+[2]			
				175	200	+[2]			

Virulenzprüfung (die Zahlen bedeuten die Gewichte):

0·6 Öse		0·3 Öse		0·15 Öse		0·075 Öse	
210	+	160	+	160	+	170	0

Es zeigt sich, daß auch die kleine Dosis 0,00005 Öse Typhus = etwa 0·0000001 g Bakteriensubstanz noch so großen Einfluß hatte, daß bei Nachprüfung mit der 4mal tödlichen Dosis am 1. Tage $^2/_3$, am 2. Tage immerhin noch $^1/_3$ der Tiere überlebten. Vermutlich ist die Grenze noch nicht erreicht. Die Werte entsprechen ungefähr denen der sensibilisierenden Dosis bei artfremdem Eiweiß. Es sei daran erinnert, daß Friedberger und Moreschi an Menschen nach intravenöser Einspritzung von $^1/_{4000}$ Öse nach Löfflers Verfahren abgetöteter Typhuskultur hohen Antikörpergehalt fanden.

Hiernach haben also die quantitativen und zeitlichen Verhältnisse des Impfschutzes in der Tat eine gewisse Ähnlichkeit mit denen bei der Eiweißanaphylaxie am Meerschweinchen. Was man zunächst bei Sensibilisierung gegen fremdes Eiweiß beobachtete und für eine Besonderheit dieses neuen Phänomens hielt, nämlich die sensibilisierende Wirkung minimaler Mengen des Antigens, den langsamen Eintritt und die lange Dauer der spezifischen Umstimmung des Organismus, dasselbe sehen wir in ähnlicher Weise auch bei der Immunisierung am Meerschweinchen gegen gewisse Bakterien.

Da die immunisierende Wirkung bei Verringerung der Dosen so auffallend langsam absinkt, erscheint es nicht möglich, z. B. die Wirksam-

keit zweier nach verschiedenen Verfahren gewonnener Impfstoffe so zu vergleichen, daß man die kleinste wirksame Dosis feststellt; man wird zweckmäßig einige verschiedene Dosen zur Vorbehandlung nehmen und einen Infektionsmodus, bei dem mindestens bei dem schlechteren Impfstoff eine Anzahl Tiere zugrunde geht.

Das soeben über Immunisierung mit kleinsten Dosen Gesagte scheint nun aber nur für Typhus, nicht für Cholera zu gelten. Hier verfügen wir allerdings nur über einen Versuch, der in der unten mitgeteilten Tabelle X, Sp. II und III enthalten ist. Von 8 mit 1 Öse immunisierten Tieren blieben bei der Nachprüfung alle, von 7 mit $^1/_{10}$ Öse immunisierten Tieren 4, von 8 mit $^1/_{100}$ Öse vorbehandelten keins am Leben. Hier tritt also ein verhältnismäßig schroffer Abfall und alsbald ein völliges Versagen des Impfschutzes ein. Sollte sich dieses Verhalten weiterhin bestätigen, so braucht man dennoch wohl nicht anzunehmen, daß hier grundsätzlich andere Verhältnisse wie bei Typhus vorliegen. Der Verlauf der intraperitonealen Cholerainfektion beim Meerschweinchen ist äußerst schnell, so daß nur die spezifischen Antikörper, die ganz im Beginn des Prozesses ins Peritoneum gelangen, zur Wirkung kommen können. Bei langsamer verlaufenden Infektionen, die sich zudem nicht so ausschließlich in der Bauchhöhle, sondern zum Teil auch sich in der Blutbahn und den anderen Organen abspielen, wie es zweifellos beim Typhus der Fall ist, kann dagegen der Organismus alle Reserven an vorhandenen Antistoffen heranziehen und auch seine natürlichen Widerstandskräfte mehr ausnutzen. Es ist daher wohl wahrscheinlich, daß nicht eine grundsätzliche Verschiedenheit im Verlauf der Typhus- und Choleraimmunisierung vorliegt, sondern daß bei Typhus geringe Grade von aktiver Immunität am Meerschweinchen leichter nachzuweisen sind, als bei Cholera.

Tabelle V.

Versuch 5 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff ist am 22. IX. 1915 aus mehreren verschiedenen Typhusstämmen hergestellt und wird mit Karbolzusatz verwendet.

Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung: 20 bzw. 30 Tage.

Vorbehandelt:

A 3 × in Teildosen in fünftägigem Abstand	B in Einzeldosis
1. am 1. XII. 15 0·02 Öse = 0·06 Impfst.	0·1 Öse = 0·3 Impfstoff am 1. XII. 15
2. „ 6. XII. 15 0·04 „ = 0·12 „	
3. „ 11. XII. 15 0·04 „ = 0·12 „	

Nachgeprüft am 31. XII. 15 mit je 1 Öse Ty. 58 (Virulenzprüfung vgl. Versuch 3 A).

A			B		
Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
220	250	+[2]	200	250	+
320	320	0	180	170	+
215	230	+[2]	280	310	0
215	210	+[2]	215	230	+[2]
270	260	+[2]	215	270	0
			270	350	0
			250	290	+
Ergebnis: nach 24 (48) Stunden leben:					
5 : 5 (1)			7 : 4 (3)		

Tabelle V behandelt die Einzelfrage, ob die bei der Typhusschutzimpfung am Menschen übliche Verteilung des Materials auf 3 Injektionen (die freilich mit durch die Notwendigkeit bedingt ist, zu starke Reaktionen zu vermeiden) bessere Immunität gibt, als die Injektion der ganzen Menge auf einmal. Der Versuch ergibt keinen deutlichen Unterschied, zumal die Versuchsreihe nur klein, und es auch fraglich ist, wie die nachträglichen Todesfälle am 2. Tage zu bewerten sind. Rechnet man sie mit, so hat die 1malige Injektion besseren Erfolg gehabt.

Fassen wir unsere Ergebnisse bezüglich der quantitativen und zeitlichen Verhältnisse der Typhusschutzimpfung bei Meerschweinchen zusammen, so sei als das Wichtigste nochmals die Bekräftigung der von Kolle vertretenen Anschauung betont, daß mit der Größe der immunisierenden Dosis der Erfolg zunimmt; in dieser Hinsicht gehen unsere Beobachtungen, die sich ausschließlich auf aktive Immunisierung stützen, durchaus denen von Kutscher und Hetsch parallel, die sich auf Auswertung der Sera schutzgeimpfter Menschen gründen. In Ergänzung der Versuche von Pfeiffer und Friedberger zeigen unsere Beobachtungen weiterhin, daß auch nach recht großen Dosen keine negative Phase, sondern daß im Gegenteil die Immunität früher nachweisbar ist, als nach kleinen Dosen. Wir möchten diese Ergebnisse, denen unseres Wissens keine exakten Beobachtungen entgegenstehen, als allgemeingültig ansehen, ebenso die Beobachtung, daß die aktive Immunität nur langsam, jedenfalls erst im Verlauf mehrerer Wochen ihren Höhepunkt erreicht; sie tritt daher scheinbar um so später ein, je weniger wirksam die Vorbehandlung, und je schwerer andererseits die gewählte Infektion ist. In Übereinstimmung mit Pfeiffer und Bessau sehen wir in genauer Beob-

achtung der quantitativen und, wie wir hinzufügen möchten, der zeitlichen Verhältnisse die wichtigste Grundlage aller einschlägigen Versuche; insbesondere müßten diese Verhältnisse anders als bisher beobachtet werden, wenn der Beweis dafür erbracht werden soll, daß ein Impfverfahren eine andersartige Immunität erzeugt, als ein anderes, oder daß gegen eine Art der Infektion, z. B. die stomachale, eine andersartige Immunität notwendig sei, als gegen Infektionen auf anderem Wege.

2. Über Unterschiede in der immunisierenden Wirkung verschiedener Typhusstämme.

Die nachfolgenden Versuche betreffen die Fragen

1. ob verschiedene Typhuskulturen erhebliche Verschiedenheiten in ihrer immunisierenden Wirkung aufweisen,

2. ob die Immunität gegenüber der Kultur, die zur Vorbehandlung gedient hat, deutlich stärker ausgesprochen ist, als gegenüber einer fremden Kultur. Je mehr dies der Fall wäre, um so mehr würde die Anwendung polyvalenter Impfstoffe notwendig erscheinen, um bei der Immunisierung recht viele verschiedene Typhusrezeptoren zur Wirkung zu bringen, damit möglichst vielseitige Antikörper entstehen, und damit ein Schutz gegen die Infektion mit Typhusstämmen von verschiedenstem Rezeptorentypus wahrscheinlich wird.

Die folgende Tabelle gibt den ersten größeren Versuch in dieser Richtung wieder; die Vorbehandlung geschah dabei mit 4 verschiedenen Kulturen, darunter einer avirulenten, die Nachprüfung mit 2 hochvirulenten Stämmen. In allen Versuchen dieses Abschnittes wurden ebenso wie in den bisher wiedergegebenen Tabellen stets frisch hergestellte Impfstoffe benutzt, die nur wenige Tage alt und nicht mit Karbol versetzt waren. Es geschah dies, um nicht einen weiteren unbekannten Faktor einzuführen, dessen Einfluß erst in besonderen Versuchen untersucht werden sollte.

Bei diesem Versuch wurden ausnahmsweise große Meerschweinchen verwendet; die Kontrolltiere, sowie vor allem auch die zahlreichen Todesfälle unter den vorbehandelten Tieren zeigen aber, daß die Kulturen in diesem Fall virulent genug waren, um auch Meerschweinchen von 500 bis 600 g zu töten. Nur eins der schweren Kontrolltiere ist verzögert eingegangen, die anderen binnen 24 Stunden. Für kleinere Tiere ging die Virulenz beider Kulturen bis $^1/_8$ Öse herab.

Es ist sogleich ersichtlich, daß die letzte der 4 Kulturen, Typhus S, weit schlechteren Schutz bewirkte, als die 3 anderen Stämme. Es ist das nicht nur ein recht alter, sondern vor allem ein ganz avirulenter Stamm, der

Tabelle VI.

Versuch 6 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff wurde aus den Stämmen Ty. 58, Ty. 68 und Ty. S hergestellt und frisch ohne Karbolzusatz verwendet.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug 6 Wochen.

Vorbehandelt am 20. X. 15 mit	Nachgeprüft am 3. XII. 15 mit 1 Öse Ty 58		1 Öse Ty 68	
	Endgewicht	Erfolg	Endgewicht	Erfolg
$^1/_{20}$ Öse Ty 58	500 g	+	450 g	0
	550	0	500	0
	510	0	480	0
	500	0	500	0
	400	+	470	+[2]
	420	+		
$^1/_{20}$ Öse Ty 68	530	0	450	0
	540	+	520	+
	500	+	450	+
	400	+	490	0
	480	+	500	0
	570	+		
$^1/_{20}$ Öse Ty 17	520	0	500	0
	420	0	500	+
	550	+	450	0
	400	+	470	0
			520	0
$^1/_5$ Öse Ty S	500	+	450	+
	500	+	520	+
	400	+		
1 Öse Ty S	420	0	420	+
	500	+	420	0

Übersichtstabelle.

Es überleben:

Vorbehandelt mit $^1/_{20}$ Öse	Nachgeprüft Ty 58	Ty 58
Ty 58	6 : 3	5 : 5
Ty 68	6 : 1	5 : 3
Ty 17	4 : 2	5 : 4

Virulenzprüfung.

(Die Zahlen geben das Gewicht der Tiere an.)

	Ty 58		Ty 68	
	Gewicht	Erfolg	Gewicht	Erfolg
1 Öse	640 g	+	580 g	+
„	450	+	510	+[2]
„	307	+	400	+
$^1/_2$ Öse	200	+	170	+
$^1/_4$ Öse	170	+	180	+
$^1/_8$ Öse	200	+	220	+
$^1/_{16}$ Öse	190	0	180	0

bei Injektion von 1 bis 3 Ösen lebender Kultur niemals Meerschweinchen tötete; wir hatten von dieser Kultur, deren relativ geringe Immunisierungskraft wir von früher schon kannten (von 6 teils mit $^1/_5$, teils mit $^1/_{20}$ Öse dieses Stammes vorbehandelten Meerschweinchen war bei Infektion mit 1 Öse Typhus 58 bzw. 68 nur eins am Leben geblieben) 4 bzw. 20mal größere Mengen zur Vorbehandlung benutzt, als von den 3 anderen Stämmen, von denen wir stets $^1/_{20}$ Öse gaben. Trotzdem überlebt von den 5 mit $^1/_5$ Öse S vorbehandelten Tieren keins, von den 4 mit einer ganzen Öse vorbehandelten nur zwei. Die Zahlen der überlebenden Tiere bei den anderen 3 Impfstoffen waren 8 von 11 bei Kultur 58, 4 von 11 bei Kultur 68, 6 von 9 bei Kultur 17. Die Kultur 58 immunisierte hiernach am besten, 68 am wenigsten gut. Da sich diese Reihenfolge bei weiteren Versuchen bestätigte, so dürfte das Ergebnis auch in dieser Hinsicht nicht auf Zufall beruhen.

Ordnet man die Ergebnisse nach den beiden zur Infektion benutzten Stämmen, unter Weglassung der ganz mangelhaft geschützten Tiere, die mit dem avirulenten Stamm S vorbehandelt sind (vgl. die Übersichtstabelle), so erscheint, trotzdem offenbar beide Stämme annähernd gleich virulent waren, die Nachprüfung mit Stamm 58 erheblich schwerer zu sein; von 16 Tieren überlebten nur 6, bei Nachprüfung mit Stamm 68 dagegen von 15 Tieren 12. Auch dies Verhältnis hat sich bei späteren Versuchen in ähnlicher Weise wiederholt, so daß es ebenfalls nicht als zufällig anzusehen ist.

Dabei ist nicht zu erkennen, daß die mit einem Stamm vorbehandelten Tiere etwa gerade gegen diesen Stamm am besten geschützt waren. So überleben von 5 mit Typhus 68 vorbehandelten und mit der gleichen Kultur nachgeprüften Tieren 3; der Stamm 58 aber, der überhaupt besser immunisiert, schützt auch gegen die Kultur 68 besser; hier überleben alle 5 Tiere.

Dieselben 3 virulenten Stämme wie im letzten Versuch wurden auch bei den folgenden beiden Versuchen sowohl zur Vorbehandlung, wie auch zur Nachprüfung benutzt. Die Meerschweinchen waren in diesen Versuchen erheblich kleiner. In beiden Versuchen ist der größte Teil der vorbehandelten Tiere nicht geschützt gewesen, die Infektion war also eine recht schwere. Bei dem ersten Versuch wurden von der damals wenig virulenten Kultur 17 2 Ösen zur Infektion gegeben; diese schwere Nachprüfung überstand von 8 Tieren nur 1, und dieses war nicht mit dem homologen Stamm vorbehandelt worden. Im übrigen sind beide Versuche übereinstimmend ausgefallen, so daß wir das Gesamtergebnis in eine Übersichtstabelle zusammengefaßt haben. Es ergibt sich daraus in Bestätigung des vorhergehenden Versuches, daß die Kultur 58 am besten, 68 am wenigsten gut immunisiert, während 17 in der Mitte steht. Die Nachprüfung mit 68 ist wiederum schwerer als mit 58, die mit 17 aber noch

erheblich schwerer und zwar auch dann, wenn man von dem ersten Versuch absieht, wo, wie soeben erwähnt, die doppelte Infektionsdosis verwendet wurde. Im folgenden und anderen späteren Versuchen, wo die Gewichtsangaben bei den einzelnen Tieren nicht nötig erschienen, geben wir nur eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

Tabelle VII.

Versuch 7 mit Typhusimpfstoff.

Der Impfstoff wurde aus den Stämmen Ty 58, Ty 68 und Ty 17 hergestellt und frisch ohne Karbolzusatz verimpft.

A. Versuch vom 20. VIII. 1915.

Dosis der Vorbehandlung: $^1/_{20}$ Öse.
Nachprüfung nach 34 Tagen am 22. IX. 1915.

Nachgeprüft mit	Vorbehandelt mit $^1/_{20}$ Öse			Zusammen
	Ty 58	Ty 68	Ty 17	
1 Öse Ty 58	1—0	3—1	3—0	7—1
1 Öse Ty 68	2—0	1—0	3—1	6—1
2 Ösen Ty 17	2—1	3—3	3—3	8—7
Zusammen	5—1	7—4	9—4	

5—1 usw. bedeutet: 5 Versuchstiere, davon 1 +.

Kontrollen { Ty 58 1 Öse + $^1/_2$ Öse 0
Ty 68 $^1/_4$ Öse +
Ty 17 2 Ösen + 1 Öse 0 $^1/_2$ Öse +

B. Versuch vom 7. X. 1915.

Dosis der Vorbehandlung $^1/_{50}$ Öse.
Nachprüfung nach 21 Tagen am 28. X. 1915.

Nachgeprüft mit	Vorbehandelt mit $^1/_{50}$ Öse			Zusammen
	Ty 58	Ty 68	Ty 17	
1 Öse Ty 58	4—2	2—2	3—1	9—5
1 Öse Ty 68	3—2	3—2	3—3	9—8
1 Öse Ty 17	3—2	3—3	3—2	9—7
Zusammen	10—6	8—8	9—6	

Kontrollen { Ty 58 1 Öse + $^1/_2$ Öse + $^1/_4$ Öse +
Ty 68 1 Öse + $^1/_2$ Öse + $^1/_4$ Öse + $^1/_8$ Öse + $^1/_{16}$ Öse +
Ty 17 1 Öse + $^1/_4$ Öse + $^1/_2$ Öse +

Zusammenfassende Tabelle über beide Versuche:

Nachgeprüft mit	Vorbehandelt mit			Zusammen
	Ty 58	Ty 68	Ty 17	
Ty 58	5—2	5— 3	6— 1	16—6
Ty 68	5—2	4— 3	6— 4	15—9
Ty 17	5—3	6— 6	6— 5	17—4
Zusammen	15—7	15—12	18—10	

Auch aus den letzten beiden Versuchen ergibt sich wiederum kein Anhaltspunkt dafür, daß jede Kultur gegen sich selbst besseren Schutz gewährt, als gegen fremde Stämme; vielmehr sind gut immunisierte Tiere gegen alle Stämme gut, schlecht immunisierte gegen alle mangelhaft geschützt.

Dieses Ergebnis ist im Einklang mit einigen Beobachtungen, die bezüglich des Verhaltens verschiedener Typhusstämme im Pfeifferschen Versuch und in vitro gegenüber bakteriziden Antistoffen gemacht worden sind. Friedberger und Moreschi, Besserer und Jaffé, Schlemmer, Neufeld und Lindemann, Braun und Feiler haben sogenannte serumfeste Typhusstämme, d. h. solche, die mehr oder weniger vollständig unempfindlich gegen die verschiedenen Qualitäten der Immunsera waren, nach den verschiedenen Richtungen hin untersucht und gefunden, daß „feste“ Stämme im allgemeinen gegen alle Sera „fest“ waren (auch gegen solche, die mit den eigenen „festen“ Stämmen gewonnen waren), während empfindliche Stämme gegen alle Immunsera die gleiche Empfindlichkeit zeigten. Jedoch ist die Frage, inwieweit sich eine Verschiedenheit des Rezeptorenapparates der einzelnen Typhusstämme gegenüber den Serumantikörpern (insbesondere im Pfeifferschen Versuch) geltend macht, noch nicht endgültig zu beantworten; Friedberger nimmt gewisse Verschiedenheiten an und unterscheidet Titerhöhe und Titerbreite, d. h. die Wirkung auch gegen serumfeste Stämme. (Daß sich bei der Agglutination erhebliche Unterschiede zeigen und daß hier „Partialantikörper“ eine Rolle spielen, geht u. a. aus Bernhardts Versuchen hervor.)

Unsere Ergebnisse sprechen also für die Notwendigkeit, zur Impfstoffbereitung gut immunisierende Stämme auszuwählen, aber nicht unmittelbar dafür, daß es nötig sei, mit Rücksicht auf die Verschiedenheit der „Rezeptoren“ der Typhusstämme mehrere oder möglichst viele verschiedene Kulturen dazu heranzuziehen, d. h. einen möglichst polyvalenten Impfstoff anzuwenden. Jedoch ist auch hier wieder zu berücksichtigen, daß feinere Unterschiede dieser Art nach unserer Technik nicht sicher

zu erkennen sein würden. Ferner haben wir diese Versuche nur mit wenigen Stämmen ausgeführt; schließlich muß man auch mit der Möglichkeit rechnen, daß die Stämme sich vielleicht im Laufe der Zeit nachteilig verändern können. Aus allen diesen Gründen wird man für die Praxis immer besser daran tun, mehrere Stämme zur Typhusimpfstoffbereitung zu mischen. Wir möchten das für die Praxis für durchaus zweckmäßig halten und zwar nicht nur für Typhus, sondern, trotz des einheitlicheren Rezeptorenapparates, auch für Cholera. Man erhält dadurch immer eine größere Sicherheit, besonders für den Fall, daß einmal ein Stamm im Laufe der Zeit an antigener Wirksamkeit verliert. Daß gerade bei älteren Stämmen Schwankungen im Immunisierungsvermögen vorkommen, halten wir nach den Ergebnissen mit Typhus S für sehr wahrscheinlich.

Die Frage, nach welchem Gesichtspunkte Stämme zur aktiven Immunisierung am Menschen auszuwählen sind, ist bekanntlich früher schon eingehend erörtert worden. Pfeiffer und Friedberger nahmen an, daß die immunisierende Kraft mit der Virulenz, Wassermann, daß sie mit dem Bindungsvermögen der betreffenden Kulturen in engem Zusammenhang stehe, während eingehende Versuche von Meinicke, Jaffé und Flemming an Cholera ergaben, daß die immunisierende Fähigkeit eines Stammes von keinem der beiden genannten Faktoren unmittelbar abhängig ist. Jedoch hat eine Arbeit von Händel ergeben, daß insofern ein gewißer Zusammenhang zwischen Virulenz und antigenem Vermögen besteht, als zuweilen recht alte und ganz avirulente Cholerastämme (Cholera „Ostpreußen") in den im Tierversuch üblichen Dosen gar keine und auch in sehr großen Dosen nur eine ganz minimale Antikörperbildung auslösen, ein Befund, der angesichts der Leichtigkeit, mit der gerade bei Cholera Antikörperbildung durch die Injektion oft schon von kleinsten Dosen beim Kaninchen sich erzielen läßt, um so bemerkenswerter ist.

Auch bei Typhus scheinen nach den in Tabelle VI mit Typhus S erhaltenen Ergebnissen ältere avirulente Stämme mit ziemlich geringer immunisierender Fähigkeit vorzukommen. Daß dieser Stamm aber nicht etwa als gänzlich unwirksam anzusehen ist, zeigen die beiden nachstehenden Versuche; zum Vergleich wurde dabei im ersten Versuch zur Vorbehandlung ein anderer Stamm, dessen antigene Fähigkeit bekannt war, mitbenutzt, im zweiten Versuch zwei andere Stämme (s. Tab. VIII).

In der Versuchsreihe A fällt es auf, daß das Kontrolltier mit $^1/_4$ Öse überlebt, nur das sehr kleine Tier mit $^1/_8$ stirbt. Trotzdem also die Nachprüfung an der Grenze der Wirksamkeit zu stehen scheint, verhalten sich, wie an den mit Typhus 4 vorbehandelten Meerschweinchen ersichtlich

Tabelle VIII.

Versuch 8 mit Typhusimpfstoff.

Die Impfstoffe sind frisch hergestellt und ohne Karbolzusatz verimpft.

A. Vorbehandelt am 17. II. 1916.

Nachgeprüft nach 16 Tagen am 3. III. 1916 mit $^1/_4$ Öse Ty. 58.

Dosis des Impfstoffs in Ösen	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Erfolg
4 Ösen Ty S	210 g	240 g	0
	320	330	0
	350	310	0
	230	250	0
1 Öse Ty S	160	180	0
	220	230	0
	200	240	+
	200	230	+
$^1/_{20}$ Öse Ty S	190	200	+
	210	240	0
	190	200	0
	180	210	+
$^1/_{20}$ Öse Ty 4	220	260	0
	200	190	+
	190	210	0
	200	210	+

Kontrolle. (Die Zahlen bedeuten die Gewichte.)

$^1/_4$ Öse	220 g	0
$^1/_8$ Öse	140	+

Ergebnis (tot nach 24 Stunden):

4 Ösen Ty S	4—0
1 Öse Ty S	4—2
$^1/_{20}$ Öse Ty S	4—2
$^1/_{20}$ Öse Ty 4	4—2

B. Vorbehandelt am 9. III. 1916.

Nachgeprüft nach 37 Tagen am 15. IV. 1916 mit je $^1/_4$ Öse Ty. 58.

Dosis des Impfstoffs in Ösen	Anfangs-gewicht	End-gewicht	Erfolg
4 Ösen Ty S	210 g	300 g	0
	190	300	0
	170	260	0
	140	230	+
$^1/_{20}$ Öse Ty S	190	230	0
	210	360	0
	170	290	0
$^1/_{20}$ Öse Ty 4	190	320	0
	140	260	0
	190	330	0
	180	260	0

Kontrolle:

$^1/_4$ Öse	180	+
$^1/_8$ Öse	160	+

Ergebnis (tot nach 24 Stunden):

4 Ösen Ty S	4—1
$^1/_{20}$ Öse Ty S	3—0
$^1/_{20}$ Öse Ty 4	4—0

ist, die Immuntiere doch so wie gegenüber einer ziemlich schweren Infektion. Die Wirksamkeit des avirulenten Stammes S scheint im Ver-

such B durchaus befriedigend, und auch in der Versuchsreihe A ist der Erfolg mit $^1/_{20}$ Öse nicht schlechter, als mit der Kultur 58, die sich in den oben mitgeteilten Versuchen als besonders gut wirksam erwiesen hatte. Ein entsprechendes Ergebnis hatte der einige Monate früher angestellte Versuch 9.

Tabelle IX.
Versuch 9 mit Typhusimpfstoff
vom September 1915.

Vorbehandelt mit je $^1/_{20}$ Öse	Nachgeprüft nach 14 Tagen mit je 1 Öse Ty 58	
	Zahl der Meerschweinchen	davon überleben
Ty S	6	2
Ty 4	4	4
Ty 58	5	2

Kontrolle: 1 Öse Ty 58 +.

Da nun andererseits der Immunisierungserfolg mit dem Stamm S in früheren Versuchen, insbesondere im Versuch 5 so schlecht war, daß es sich dabei nicht um einen Zufall handeln kann, der innerhalb der Fehlergrenzen liegt, so nehmen wir an, daß die immunisierende Kraft dieses Stammes außerordentlich schwankt, ähnlich, wie wir Schwankungen bezüglich der Virulenz, der Beweglichkeit oder der Agglutinabilität kennen. Oft sind solche Schwankungen nur durch äußere Umstände, insbesondere durch ungeeignete Nährböden bedingt und gleichen sich dann schnell und vollständig wieder aus; in anderen Fällen aber beruhen sie mehr auf inneren Zuständen und stellen eine Art Alterserscheinungen dar: dann sind sie die Vorboten des dauernden Verlustes der betreffenden Eigenschaft. Erfahrungen dieser Art machten wir öfters sowohl bezüglich der Agglutinabilität als auch bezüglich der agglutinogenen Eigenschaften unserer Laboratoriumsstämme. Der jetzt labile Typhusstamm S wird vermutlich allmählich in den stabilen Zustand übergehen, in dem sich der oben erwähnte von Händel untersuchte Cholerastamm „Ostpreußen“ befand.

An sich ist unseres Erachtens gegen die Benutzung alter Typhusstämme zur Impfstoffherstellung nichts einzuwenden, zumal sie weit weniger als Cholerastämme zur Degeneration unter den Bedingungen des Laboratoriums neigen. Dagegen würden wir von der Benutzung von Stämmen abraten, die dauernd völlig avirulent oder unbeweglich sind oder die spontane Ausflockung zeigen. Diese Alterserscheinungen brauchen durchaus

nicht immer mit einer mangelhaften antigenen Wirkung Hand in Hand zu gehen; unser alter Laboratoriumsstamm Typhus 151 ist z. B. ganz avirulent, dabei aber, wie schon vor mehreren Jahren M. Wassermann beobachtete, und wie die unten (S. 392) folgenden Versuche bestätigen, recht gut antigen; sie weisen aber doch auf einen Degenerationszustand hin, der leicht früher oder später sich auch im Nachlaß der Immunisierungskraft äußert. Es sei noch bemerkt, daß wir den Typhus S lange mit bestem Erfolg zur Gewinnung unserer agglutinierenden Sera sowie zur Widalreaktion benutzten, bis er spontan auszuflocken begann.

Die obigen Punkte scheinen uns gerade deswegen beachtenswert, weil nach unseren Beobachtungen auch mehrere gut ausgefallene Versuche mit aktiver Immunisierung noch nicht beweisen, daß der betreffende Stamm dauernd gut antigen ist. Übrigens ist es wohl nicht auszuschließen, daß auch virulente Stämme in ihrem antigenen Vermögen ebenso wie in ihrer Virulenz (s. S. 398) spontanen Schwankungen unterliegen.

3. Vergleich der immunisierenden Wirkung von Cholera- und Typhusimpfstoffen verschiedenen Alters und von Cholera-Typhus-Mischimpfstoffen. Bemerkungen über die Autolyse der Impfstoffe.

Wir haben die Frage, ob und wann eine Abschwächung der immunisierenden Wirkung der Impfstoffe eintritt, durch Versuche aktiver Immunisierung an Meerschweinchen mit Cholera- und Typhusimpfstoff näher untersucht. Dabei haben wir mehrfach auch ganz frische Impfstoffe, wie sie heute wenigstens bei Massenimpfungen in der Praxis keine Verwendung finden, zum Teil auch ohne Karbolzusatz, verwendet. Wo in den Tabellen nichts anderes bemerkt ist, sind die Impfstoffe in allen Versuchen dieses Abschnittes mit Karbol versetzt. Den Anlaß zu Versuchen mit ganz frischen Impfstoffen gaben die in einem späteren Abschnitt mitgeteilten Beobachtungen an Menschen, wonach frische, d. h. nur wenige Tage (bis etwa 1 Woche) alte Impfstoffe im Durchschnitt sehr viel stärkere Reaktionen hervorrufen, als etwas abgelagerte. Wir wollten nun durch die Meerschweinchenversuche erfahren, ob dieser stärkeren Reizwirkung eine höhere Immunisierungswirkung entspricht oder nicht; im ersten Falle müßte man annehmen, daß die spezifischen Bakterienbestandteile sich gerade innerhalb der ersten Tage merklich abschwächen, im letzteren, daß die ganz frischen Impfstoffe daneben andere nicht spezifische Giftstoffe enthalten, die beim Menschen öfters zu unangenehmen Erscheinungen führen, und die man durch Ablagern des Impfstoffes in kurzer Zeit ausschalten kann. Es sei sogleich bemerkt, daß unsere Versuche

nicht genügen, um diese Frage sicher zu entscheiden. Die Frage ist übrigens nur von theoretischem Interesse; in der Praxis wäre die Benutzung ganz frischer Impfstoffe in größerem Maßstabe keinesfalls durchführbar. Auch bezüglich der Frage nach der Haltbarkeit der Impfstoffe erlauben unsere Versuche, trotzdem ziemlich zahlreiche Tiere verwendet wurden, nur ein ungefähres Urteil.

a) Versuche mit Choleraimpfstoff.

Tabelle X.

Versuch 10 an Meerschweinchen mit Choleraimpfstoff.

Alle Impfstoffe sind im Institut mit denselben 3 Stämmen (aus der Choleraepidemie Krakau) hergestellt.

Vorbehandelt am 16. XI. 1915.

Nachgeprüft am 16. XII. 1915 mit je 1 Öse Cholera 70 intraperitoneal.

Impfstoffdosis in Ösen	I. Alter Choleraimpfstoff vom 18. IX. 14. 14 Monate alt			II. Mittlerer Choleraimpfstoff vom 30. IV. 15. $5^1/_2$ Monate alt			III. Frischer Choleraimpfst. mit Carbol vom 9. XI. 15. 7 Tage alt		
	Gew. d. Meerschw.		Erfolg	Gew. d. Meerschw.		Erfolg	Gew. d. Meerschw.		Erfolg
	bei der Vorb.	bei der Nachpr.		bei der Vorb.	bei der Nachpr.		bei der Vorb.	bei der Nachpr.	
$^1/_{100}$	160 g	150 g	+	280 g	320 g	+	180 g	180 g	+
	160	220	+	250	240	+	170	180	+
				170	200	+	230	240	+
				180	200	+	215	190	+
$^1/_{10}$	160	150	+	250	250	0	180	200	0
	160	220	+	220	240	+	240	240	+
	220	190	+	190	200	0	170	190	+
							220	230	0
1	170	200	+	270	260	0	230	220	0
	150	180	+	200	220	0	285	290	0
	150	180	+	230	240	0	250	270	0
	190	220	+	270	270	0	240	260	0

Kontrolle und Virulenzprüfung.

	Gew. des Meerschw. bei der Vorb.	Erfolg
Chol. 70 1 Öse	200 g	+
1 „	180	+
$^1/_2$ „	230	+
$^1/_4$ „	220	+
$^1/_8$ „	200	+

Ergebnis (tot nach 24 Stunden):

Öse	I	II	III	II + III zus.
$^1/_{100}$	2—2	4—4	4—4	8—8
$^1/_{10}$	3—3	3—1	4—2	7—3
1	4—4	4—0	4—	8—0
Zus.	9—9	11—5	12—6	

Dichtigkeitsverhältnis:

I/1; II/1·5; III/4.

I zeigt Krümel an der Oberfläche. II und III zeigen keine Krümel.

Der Versuch zeigt zunächst, daß der Choleraimpfstoff unterhalb einer bestimmten Dosis überhaupt keinen erkennbaren Erfolg hat, indem sämtliche mit $^1/_{100}$ Öse vorbehandelte Tiere starben. Dieses Ergebnis ist schon oben im Zusammenhang mit den im gewissen Sinne entgegengesetzten Resultaten beim Typhusimpfstoff besprochen worden. Bezüglich des Einflusses, den das Alter des Impfstoffes auf seine immunisierende Kraft hat, ist das Ergebnis durchaus eindeutig: der 14 Monate alte Impfstoff hat überhaupt keinen erkennbaren Einfluß; der 1 Woche und der $5^1/_2$ Monate alte wirken gleich gut, durch Vorbehandlung mit 1 Öse sind, bei der Nachprüfung nach 1 Monat, alle Tiere, durch die 10fach kleinere Menge ist nur ein Teil davon geschützt.

Wir haben nun bei dem Versuch mit Choleraimpfstoff die Dichtigkeit desselben auf Grund der Durchsichtigkeitsprobe bestimmt, indem wir die beiden anderen Impfstoffe soweit verdünnten, bis die Aufschwemmung ebenso dicht war, wie der erheblich aufgehellte älteste Impfstoff. Mit diesem letzteren verglichen, erschien der $5^1/_2$ Monate alte Impfstoff $1^1/_2$mal, der frische 4mal so stark.

Nun zeigte der älteste Impfstoff aber noch eine besondere Eigentümlichkeit, die ein Teil unserer Choleraimpfstoffe aus unbekannten Gründen, offenbar begünstigt durch öfteres Schütteln, im Laufe längerer Zeit annahm (und die wir beim Typhusimpfstoff nie beobachtet haben); es schieden sich nämlich an der Oberfläche kleinere feste Bröckel ab, die sich besonders an der Glaswand ansammelten und sich durch Schütteln nicht zerkleinern ließen. Es ist das eine ganz andere Erscheinung als die bekannte Bildung eines zähen, schleimigen Bodensatzes, der sich beim Choleraimpfstoff immer, je nach dem benutzten Stamm und dem Nährboden, in verschiedenem Grade bildet, und der sich oft ebenfalls nicht völlig aufschütteln läßt. Wir hatten den Verdacht, daß die nur selten und nur bei altem Choleraimpfstoff auftretende Bildung der harten, spezifisch leichteren Bröckel auf eine Art Denaturierung der Bakterienstoffe zu beziehen sein könnte, und haben die betreffende Probe gerade deshalb ausgewählt. Der Ausfall des Versuchs hat den Verdacht bestätigt.

Im folgenden Versuch, von dem nur die Zusammenfassung gegeben wird, wurde ein Impfstoff benutzt, der ebenfalls beinahe 1 Jahr alt war, aber diese Bröckel nicht zeigte; daneben ein 7 Monate alter, sowie wiederum eine 7tägige Probe. Die älteren Impfstoffe waren dieses Mal noch viel stärker autolytisch verändert als beim vorigen Versuch: der 7 Monate alte war 4 bis 5mal, der 1 Jahr alte war etwa 15mal durchsichtiger als der frische! Trotzdem war seine Wirkung ausgezeichnet.

Tabelle XI.

Versuch 11 mit Choleraimpfstoff.

Die Choleraimpfstoffe sind mit denselben 3 Stämmen (Cholera Krakau) hergestellt und mit Karbol versetzt.

Vorbehandelt am 8. IV. 1916.

Nachgeprüft am 17. V. 1916 mit 1 Öse Cholera.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug 39 Tage.

Ergebnis: tot nach 24 Stunden:
Vorbehandelt mit:

Impfstoffdosis in Ösen	1 Jahr alter Impfstoff (vom 16. III. 15)	7 Monate alter Impfstoff (vom 4. X. 15)	7 Tage alter Impfstoff (vom 1. IV. 16)	Zusammen
0·1	3—1	4—3	3—3	10—7
1·0	4—1	4—1	3—2	11—4
Zusammen	7—2	8—1	6—5	

3—1 bedeutet: 3 Versuchstiere, davon 1 eingegangen.

Kontrolle: 1 Öse Chol. 70 +.
Dichtigkeitsverhältnis: 1:1; 1:4·5; 1:15.

Die Impfstoffe waren aus denselben 3 Stämmen (Cholera Krakau) hergestellt, wie im vorigen Versuch; ebenso geschah die Nachprüfung, die in diesem Falle nach 6 Wochen erfolgte, wieder mit Stamm Cholera 70. Die Infektion ist aber offenbar eine erheblich stärkere gewesen, da auch von den mit einer ganzen Öse vorbehandelten Tieren etwa $^1/_3$ erlagen; immerhin schützte die größere Menge auch in diesem Fall deutlich besser, als die 10fach kleinere. Höchst auffallend ist es nun aber, daß der älteste Impfstoff in diesem Fall weitaus am besten, der frischeste am schlechtesten wirkte, ohne daß äußere Umstände, insbesondere etwa verschiedene Größen der Meerschweinchen, das Ergebnis in diesem Sinne beeinflußten. Es wäre ja nun nicht ganz undenkbar, daß infolge der autolytischen Vorgänge, die beim Choleraimpfstoff eine viel größere Rolle als bei Typhus spielen und die, wie hervorgehoben wurde, in diesem Falle besonders stark ausgesprochen waren, in der Tat ein Impfstoff mit dem Alter an Wirksamkeit zunehmen könnte. Näher liegt aber wohl, wenn man die Schwankung des Ergebnisses nicht überhaupt als innerhalb der Fehlergrenzen unserer Methodik liegend ansehen will, die Vermutung, daß die Cholerastämme Krakau, aus denen die Impfstoffe gewonnen wurden, sich während des Jahres, das zwischen der Herstellung der jüngsten und der ältesten Probe liegt, in ihrer immunisierenden Fähigkeit geändert und zwar verschlechtert

haben, ebenso wie sich Cholerastämme bei so langer Fortzüchtung im Laboratorium bezüglich ihrer Morphologie und Virulenz zu ändern pflegen.

Wir sind dieser Frage bisher nicht näher nachgegangen. Wir möchten aber schon auf Grund der Beobachtungen, wonach gerade die Choleravibrionen im Vergleich z. B. mit Typhusbazillen bei längerer Fortzüchtung auf unseren Nährböden in mehrfacher Hinsicht geradezu gesetzmäßig fortschreitenden degenerativen Veränderungen unterliegen, betonen, daß wir es nicht für richtig halten, ältere Cholerakulturen, falls sie nicht etwa dauernd auf ihre antigenen Eigenschaften kontrolliert werden, zu Impfstoffzwecken zu verwenden, auch dann nicht, wenn solche Stämme, wie es zuweilen der Fall ist, den äußeren Vorzug besitzen, daß sie sich relativ langsam autolysieren und daher einige Zeit hindurch eine einigermaßen zuverlässige Schätzung des Antigengehaltes des daraus hergestellten Impfstoffes durch die Durchsichtigkeitsprobe gestatten. Haben doch unsere Versuche deutlich gezeigt, daß selbst eine sehr weitgehende Autolyse die Wirkung des Choleraimpfstoffes in keiner Weise beeinträchtigt; es ist also unmöglich, den Antigengehalt eines Choleraimpfstoffes auf Grund seiner Durchsichtigkeit auch nur annähernd zu bestimmen. Andererseits ist es durchaus möglich, daß die auffallend geringe Autolyse, die manche Stämme zeigen, eine Degenerationserscheinung ist.

Da die eigentümliche Erscheinung der Autolyse, bezüglich derer auch auf die Arbeiten von Friedberger und Moreschi, sowie von Bürgers, Schermann und Schreiber verwiesen sei, für die Herstellung und Beurteilung des Impfstoffes von Bedeutung ist, so seien hier einige Beobachtungen darüber kurz erwähnt. Unsere Cholerastämme zeigten erhebliche Unterschiede in dieser Richtung. Vielfach trat bei den auf 58° erhitzten Aufschwemmungen schon innerhalb weniger Tage so starke Autolyse ein, daß die Durchsichtigkeitsprobe einen scheinbaren Verlust von etwa $^2/_3$ bis $^3/_4$ ergab. Eine weit geringere Autolyse als alle übrigen untersuchten Stämme zeigte Kultur Baku, die aus der russischen Epidemie vom Jahre 1908 stammt.

Typhusimpfstoffe zeigen bekanntlich eine sehr viel geringere Aufhellung. Merkwürdig ist es aber, daß in den später zu besprechenden Mischimpfstoffen, die Typhus- und Cholera- gleichzeitig enthalten, auch die Typhusbazillen offenbar unter dem Einfluß der von den Choleravibrionen gelieferten Fermente sich stark auflösen.

In praktischer Hinsicht ergibt sich aus den Versuchen mit verschiedenen Choleraimpfstoffen, daß

1. eine merkliche Abschwächung innerhalb der Beobachtungszeit nicht nachweisbar war, außer bei einer Probe, die bereits äußerlich als wesent-

lich verändert erkennbar war. Derartig veränderte Impfstoffe sind daher im Gegensatz zu Proben, die nur den bekannten zähen, schleimigen Bodensatz aufweisen, von der Benutzung auszuschließen.

2. Auch eine sehr weitgehende autolytische Aufhellung beeinträchtigt ihre Wirkung nicht.

Dieses letztere Ergebnis steht im Einklang mit den Immunisierungserfolgen, die Neisser und Shiga sowie Wassermann bei Verwendung der sog. „freien Rezeptoren“ hatten.

b) Versuche mit Typhusimpfstoffen.

Alle verwendeten Impfstoffe waren im Institut hergestellt und zwar immer aus den gleichen Kulturen. Der im 2. Versuch mitbenutzte Mischimpfstoff enthielt ebensoviel Typhusmaterial wie die anderen, und zwar ebenfalls aus denselben Stämmen, daneben Cholera (Baku).

Die Größe der zu den nachfolgenden Versuchen benutzten Meerschweinchen schwankte nicht sehr; weitaus die meisten wogen zwischen 200 bis 250 g. Etwa im Gewicht etwas stärker abweichende Tiere wurden möglichst gleichmäßig auf die verschiedenen Reihen verteilt. Ich sehe daher wieder von einer Aufzählung der Versuchstiere im einzelnen ab und gebe die Resultate in Form zusammenfassender Tabellen.

Zunächst wurden 3 Typhusimpfstoffe von verschiedenem Alter in zwei verschiedenen Mengen, $^1/_2$ und $^1/_{20}$ Öse, erprobt; der Zeitraum zwischen Vor- und Nachbehandlung betrug dieses Mal nur 16 Tage.

Tabelle XII.

Versuch 12 mit polyvalentem Typhusimpfstoff.

Vorbehandelt am 15. XII. 1915.

Nachgeprüft nach 16 Tagen am 31. XII. 1915 mit 1 Öse Ty. 58.

Ergebnis: Nach 24 (48) Stunden leben:

Vorbehandelt mit:

Impfstoffdosis in Ösen	$4^1/_2$ Monate alter Impfstoff (vom 28. VII. 15)	14tägiger Impfstoff (vom 1. XII. 15)	24stünd. Impfstoff ohne Carbolzusatz	Zusammen
0·05	6 : 3 (0)	6 : 5 (0)	5 : 4 (3)	17 : 12 (3)
0·5	4 : 3 (2)	6 : 4 (0)	1 : 1 (1)	11 : 8 (3)
Zusammen	10 : 6 (2*)	12 : 9 (0)	6 : 5 (4)	

* Diese 2 Tiere starben nach 4 Tagen.

Kontrolle vgl. Versuch 3 A.

Bei dem ersten Versuch (XII) erscheint der nur 24 Stunden alte und nicht mit Karbol versetzte Impfstoff sehr viel wirksamer als die beiden

anderen, insbesondere wenn man die später erfolgten Todesfälle mit in Betracht zieht; zwischen dem 14 Tage und dem $4^1/_2$ Monate alten Impfstoff ist dagegen kein deutlicher Unterschied zu bemerken.

Im nächsten Versuch ist wieder ein 1tägiger, nicht konservierter Impfstoff benutzt und in 3 verschiedenen Dosen mit 5 anderen Proben verglichen. Die Infektion erfolgte etwa 1 Monat nach der Vorbehandlung.

Tabelle XIII.

Versuch 13 mit polyvalentem Typhus- und Mischimpfstoff (Ty. + Chol.).

Vorbehandelt am 5. I. 1916.

Nachgeprüft mit 1 Öse Ty 58 am 10. II. 1916 nach 36 Tagen.

Ergebnis: Nach 24 (48) Stunden überleben:

Impfstoffdosis in Ösen	$5^1/_2$ Monate alter polyval. Impfstoff vom 28. VII. 15	2 Monate alter Mischimpfstoff vom 4. XI. 15	5 Wochen alter polyval. Impfstoff vom 30. XI. 15	11tägiger polyval. Impfstoff mit Carbol vom 4. I. 16	11tägiger polyval. Impfstoff ohne Carbol vom 4. I. 16	24stündiger polyval. Impfstoff ohne Carbol	Zusammen
0·5	7 : 2 (2)	6 : 2 (1)	7 : 5 (3)	7 : 4 (3)	8 : 5 (4)	8 : 5 (4)	43 : 23 (17)
0·05	6 : 2 (1)	6 : 0 (0)	6 : 0 (0)	8 : 1 (1)	7 : 2 (2)	6 : 2 (2)	39 : 7 (6)
0·005	6 : 1 (1)	7 : 0 (0)	7 : 0 (0)	7 : 1 (1)	8 : 0 (0)	6 : 0 (0)	41 : 2 (2)
Zusammen	19 : 5 (4)	19 : 2 (1)	20 : 5 (3)	22 : 6 (5)	23 : 7 (6)	20 : 7 (6)	

Kontrollen (die Zahlen bedeuten die Gewichte):

1 Öse	$^1/_4$ Öse	$^1/_8$ Öse
360 +	330 +	370 0

In diesem Falle sind keine erheblichen Differenzen in der Wirkung der Impfstoffe zu erkennen, die auf das Alter zu beziehen wären. Immerhin ist die Zahl der überlebenden Tiere bei dem frischen Impfstoffe etwas größer, demnächst kommen die beiden 11 Tage alten Proben. Ganz auffallend schlecht ist das Ergebnis bei dem 2 Monate alten Mischimpfstoff.

Im übrigen bestätigt der Versuch die Ergebnisse der Tabelle I bezüglich der Dosierung des Impfstoffes. In dieser Hinsicht ist er sehr regelmäßig verlaufen. Bei der größten Dose, $^1/_2$ Öse, überleben von 43 Tieren (am 1. Tage) 23, bei $^1/_{20}$ Öse sind die entsprechenden Zahlen 39:7, bei $^1/_{200}$ Öse 41:2.

Im nächsten Versuch wurde der Mischimpfstoff, der eine so auffallend schlechte Wirkung gehabt hatte, nochmals im Vergleich mit zwei im letzten Versuch ebenfalls bereits verwendeten Impfstoffen geprüft und zwar dieses Mal in zwei verschiedenen Dosen. Das Zeitintervall betrug 18 Tage. Die Kultur, wieder Typhus 58, war bei der Nachprüfung besonders virulent: $^1/_{16}$ Öse tötete in einem Tag; die Nachprüfung geschah diesmal mit $^1/_4$ Öse.

Tabelle XIV.

Versuch 14 mit polyvalentem Typhus- und Mischimpfstoff (Ty. + Chol.).

Vorbehandelt am 12. II. 1916.

Nachgeprüft nach 18 Tagen am 1. III. 1916 mit $^1/_4$ Öse Ty. 58.

Ergebnis: Nach 24 (48) Stunden überleben:

Impfstoffdosis in Ösen	6 Monate alter Impfstoff vom 28. VII. 15	5 Wochen alter Impfstoff vom 4. I. 16	Mischimpfstoff vom 4. XI. 15	Zusammen
0·5	6 : 5 (2)	5 : 4 (4)	4 : 2 (1)	15 : 11 (7)
0·05	7 : 2 (2)	6 : 3 (2)	4 : 4 (3)	17 : 9 (7)
Zusammen	13 : 7 (4)	11 : 7 (6)	8 : 6 (4)	

Kontrollen (die Zahlen bedeuten die Gewichte):

$^1/_4$ Öse	$^1/_8$ Öse	$^1/_{16}$ Öse
210 +	240 +	190 +
180 +		
190 +		

In diesem Versuch waren keine erheblichen Unterschiede zwischen den 3 Proben zu erkennen; insbesondere hatte der Mischimpfstoff mindestens dieselbe Wirkung, wie die anderen Proben.

Dasselbe bestätigt der folgende Versuch.

Tabelle XV.

Versuch 15 mit polyvalentem Typhus- und Mischimpfstoff.

Vorbehandelt am 21. III. 1916.

Nachgeprüft am 15. IV. (nach 25 Tagen) mit $^1/_4$ Öse Ty. 58.

Ergebnis: Nach 24 Stunden überleben:
Vorbehandelt mit

Impfstoffdosis in Ösen	Mischimpfstoff vom 4. XI. 15	Polyval. Typhusimpfstoff vom 1. III. 16	Zusammen
0·5	5: 5	6: 5	11:10
0·05	5: 5	5: 5	10:10
Zusammen	10:10	11:10	

Kontrolle:

1/4 Öse	1/8 Öse
180 +	160 +

Auch hier zeigte der jetzt 4 Monate alte Mischimpfstoff, obgleich er sehr stark autolytisch aufgehellt war, dieselbe Wirkung, wie ein 20tägiger Typhusimpfstoff.

In demselben Sinne spricht ein kleiner Versuch (Tab. XVI), bei dem der polyvalente Typhusimpfstoff und der Choleraimpfstoff einerseits jeder für sich, andererseits miteinander gemischt Meerschweinchen injiziert wurde.

Tabelle XVI.

Tierversuch: Aktive Immunisierung am Meerschweinchen.

Der Zeitraum zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung betrug 14 Tage.

1. Die Nachprüfung erfolgte am 7. VIII. 15 mit 1 Öse Ty. I7 intraperitoneal.

	Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg		Anfangsgewicht	Endgewicht	Erfolg
Vorbehandelt mit 0·2 ccm polyval. Typhusimpfstoff am 24. VII. 15	170 g	209 g	+	Vorbehandelt mit 0·2 ccm Ty. + 0·2 ccm Chol. = 0·4 ccm Mischimpfstoff am 24. VII. 15	120 g	150 g	0
	167	172	+		150	207	+
	168	193	0		140	158	+
	150	147	0		150	195	0

2. Die Nachprüfung erfolgte am 7. VIII. 15 mit 1 Öse Cholera 70 intraperitoneal.

				am 24. VIII. 15			
Vorbehandelt mit 0·2 ccm Choleraimpfstoff	180 g	195 g	0	Vorbehandelt mit 0·2 ccm Ty. + 0·2 ccm Chol. = 0·4 ccm Mischimpfstoff am 24. VII. 15	150 g	168 g	+
	200	199	0		150	170	0
	160	157	+		170	190	0
	200	205	0		200	222	0

Kontrolle: 1 Öse Ty 17 +
1 Öse Chol. 70 +

Ergebnis nach 24 Stunden:

Nachgeprüft mit	Vorbehandelt mit	
	Einzelimpfstoff	Mischimpfstoff
Typhus	4—2	4—2
Cholera	4—1	4—1

Auf Grund dieser Versuche ist das entgegengesetzte Ergebnis des Versuchs 13 wahrscheinlich auf Zufälligkeit zurückzuführen, zumal sich die Simultanimpfungen auch am Menschen stets als gut antigen erwiesen (vgl. den folgenden Abschnitt über gleichzeitige Impfung mit Typhus und Cholera).

4. Beobachtungen an Menschen und an Meerschweinchen über gleichzeitige Immunisierung gegen Typhus und Cholera.

Oben ist bereits eine Anzahl von Protokollen wiedergegeben worden, aus denen hervorgeht, daß die gleichzeitige Einspritzung von Typhus- und Choleraimpfstoff als Mischimpfstoff an Meerschweinchen nicht schlechtere Immunisierungsergebnisse hat, als die Einspritzung des Einzelimpfstoffes. Im folgenden soll nun eine größere Zahl von Beobachtungen an Menschen mitgeteilt werden, die einer gleichzeitigen Impfung mit Typhus und Cholera unterzogen wurden. Ein solcher Vorschlag ist, nachdem solch kombinierte Impfungen im Auslande bereits mehrfach in größerem Maßstabe praktisch durchgeführt worden sind, neuerdings von Schmitz gemacht worden. Schmitz hat mit Impfstoff von gewöhnlicher Stärke 5 Personen in der Weise geimpft, daß er ihnen bei der ersten Impfung 0·8 ccm Typhus- und Choleraimpfstoff zu gleichen Teilen, bei der zweiten 1·6 ccm und bei der dritten 2·0 ccm injizierte. Eine Temperatursteigerung hat er nur 2mal bei 2 Frauen beobachtet, und zwar nur wenig über 38°. Im übrigen waren keine sonstigen Krankheitserscheinungen zu beobachten, nicht zu rechnen etwas Schmerzhaftigkeit an der Einstichstelle. Nun hat Schmitz bei diesen Geimpften eine besonders hohe Agglutination festgestellt, im Durchschnitt 10000 bei Cholera und 8400 bei Typhus, allerdings mittels des Agglutinoskopes. Bei den mit einfachem (allerdings mit anderer Kultur hergestelltem) Impfstoff Geimpften blieb der Agglutinationstiter weit zurück, bei Cholera etwa 500, bei Typhus ebenfalls etwa 500, wie wir sie im allgemeinen ähnlich von anderen Autoren angegeben finden. Auf Grund dieses großen Unterschiedes kommt Schmitz zu dem Resultat, daß die Simultanimpfung wahrscheinlich deshalb bessere Werte ergibt, weil sich die Antikörperbildung gegenseitig unterstützt, während die Reaktion bei der Impfung der bei der einseitigen völlig gleich ist.

Bereits früher hat Castellani durch Versuche am Kaninchen gezeigt, daß die Bildung von Agglutininen gegen Typhus-, Ruhr- und Colibazillen nicht beeinträchtigt wird, wenn man den Tieren gleichzeitig eine zweite Bakterienart oder auch 2 fremde Bakterienarten zugleich einspritzt. Derselbe Verfasser hat kürzlich[1] einen zusammenfassenden Bericht über zahlreiche in Indien ausgeführte Impfungen gegeben, bei denen ebenfalls Mischimpfstoffe benutzt wurden. Es handelte sich um Schutzimpfungen gegen Cholera, Pest, Typhus, Paratyphus A, Paratyphus B, Ruhr und Maltafieber; dabei wurden teils 2, teils aber auch 3, 4 oder 5 verschiedene Impfstoffe miteinander gemischt. Auch diese Versuche ergaben, daß die kombinierten Impfungen nicht wesentlich stärkere Reaktionen hervorriefen, als die entsprechenden Einzelimpfungen, und daß die Bildung von Agglutininen etwa in derselben Stärke, wie bei den Einzelimpfungen erfolgte.

Ich habe nun Beobachtungen an einer größeren Zahl von Krankenpflegern angestellt, die sich auf Veranlassung des Roten Kreuzes gegen beide Krankheiten impfen lassen mußten, bevor sie zu ihrem Dienst zugelassen wurden. Dabei sollte einmal die Stärke der Reaktionen, andererseits der Grad der Antikörperbildung festgestellt werden — beides im Vergleich mit der üblichen Einzelimpfung.

Bei allen Impflingen kam der gleiche Typhus- und Choleraimpfstoff zur Verwendung; ersterer war ein polyvalenter Impfstoff. Als Maßstab der Antikörperbildung im Serum der Schutzgeimpften diente für Typhus die Agglutination, für Cholera in erster Linie der Pfeiffersche Versuch. Daneben wurde auch hier der Agglutinationstiter bestimmt; erfahrungsgemäß ist die Agglutininbildung nach Choleraimpfungen meist ziemlich gering, doch scheinen sich Impfstoffe aus verschiedenen Cholerastämmen darin nicht gleich zu verhalten. Die Sera wurden stets 1 Woche nach der Impfung entnommen; alle Sera der einen Gruppe wurden gleichzeitig mit demselben Stamm austitriert.

Es ist üblich, bei der Typhusschutzimpfung 3 Einspritzungen von 0·5—1·0—1·0 ccm, zusammen 2·5 ccm, bei der Choleraschutzimpfung 2 Einspritzungen 0·5—1·0 ccm, zusammen 1·5 ccm zu machen. Will man die kombinierte Impfung in die Praxis einführen, so ist es, da man die Zahl der Typhusinjektionen nicht wird herabsetzen wollen, am einfachsten, die bisher übliche Menge des Choleraimpfstoffes auf 3 Injektionen zu verteilen; dementsprechend wurde auch bei den zur Kontrolle dienenden Choleraeinzelimpfungen bei der ersten Einspritzung 0·3, bei

[1] *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXXVII. Heft 1.

der zweiten und dritten je 0·6 ccm gegeben, während bei den Typhuseinzelimpfungen die bisher üblichen Dosen von 0·5 ccm für die erste und 1·0 ccm für die zweite und dritte Einspritzung beibehalten wurden. Bei der kombinierten Impfung wurden die angegebenen Mengen beider Impfstoffe miteinander gemischt und gleichzeitig eingespritzt. Die Impfungen geschahen immer in Zwischenräumen von je 8 Tagen.

Tabelle XVII.

Versuch 17. Typhusagglutination.

Einzelimpfung mit Typhusimpfstoff.		Kombinierte Impfung mit Mischimpfstoff.	
1. Titergrenze	1 : 3200	1. Titergrenze	1 : 3200
2. „	1 : 3200	2. „	1 : 1600
3. „	1 : 800	3. „	1 : 1600
4. „	1 : 1600	4. „	1 : 1600
5. „	1 : 800	5. „	1 : 1600
6. „	1 : 800	6. „	1 : 1600
7. „	1 : 800	7. „	1 : 800
8. „	1 : 200	8. „	1 : 800
9. „	1 : 800	9. „	1 : 6400
		10. „	1 : 1600
		11. „	1 : 1600
		12. „	1 : 1600
		13. „	1 : 1600
Durchschnittswert = 1 : 720		Durchschnittswert = 1 : 1515	

Der Durchschnittswert wird durch Addition der einzelnen Verhältniszahlen (Brüche) und Division durch die Zahl der Sera erhalten.

Choleraagglutination.

Einzelimpfung mit Choleraimpfstoff.		Kombinierte Impfung mit Mischimpfstoff.	
1. Titergrenze	1 : 100	1. Titergrenze	1 : 50
2. „	1 : 100	2. „	1 : 100
3. „	1 : 100	3. „	1 : 100
4. „	1 : 200	4. „	1 : 0(50?)
5. „	1 : 200	5. „	1 : 50
6. „	1 : 100	6. „	1 : 100
7. „	1 : 100	7. „	1 : 100
8. „	1 : 400	8. „	1 : 100
9. „	1 : 0(50?)	9. „	1 : 100
		10. „	1 : 400
		11. „	1 : 200
		12. „	1 : 400
		13. „	1 : 400
Durchschnittswert = 1 : 144		Durchschnittswert = 1 : 115	

Pfeifferscher Versuch, Cholera.

Der Serumtiter betrug

bei der Einzelimpfung (9 Personen)	bei der Impfung mit Mischimpfstoff (13 Personen)
1. 0·003 g	1. 0·01 g
2. 0·01	2. 0·003
3. 0·003	3. 0·003
4. 0·003	4. 0·01
5. 0·0003	5. 0·0003
6. 0·01	6. 0·001
7. 0·003	7. 0·001
8. 0·0003	8. 0·003
9. 0·003	9. 0·003
	10. 0·0003
	11. 0·001
	12. 0·0003
	13. 0·0003
Durchschnitt: 0·0356 : 9 = 0·004	Durchschnitt: 0·0362 : 13 = 0·0028

Über den Erfolg unserer Schutzimpfungen gibt die Tabelle XVII Auskunft, wobei die Antikörperbildung als Maßstab diente. Der durchschnittliche Agglutinationstiter für Typhus ist nach der kombinierten Impfung (13 Geimpfte durchschnittlicher Titer 1:1515) sogar nicht unbeträchtlich höher, als nach der Einzelimpfung (9 Personen durchschnittlicher Titer 1:720). Annähernd gleich sind die Agglutinationszahlen für Cholera (durchschnittlich 1:115 nach der kombinierten und 1:144 nach der Einzelimpfung). Bessere Auskunft über den Erfolg der Choleraimpfung gibt der Pfeiffersche Versuch. Bei 9 Einzelcholeraimpfungen ergab sich ein Durchschnittstiter des Serums (d. h. Mittelwert der jeweils niedrigsten schützenden Dosis) von 0·004 g, bei 13 kombinierten Impfungen ein solcher von 0·0028 g, d. h. es sind nach der kombinierten Impfung im Durchschnitt über $^1/_3$ mehr bakterizide Antistoffe gebildet worden, als nach der Einzelimpfung.

Die vorstehenden Befunde, wonach sowohl Agglutinine wie Pfeiffersche Antikörper nach der kombinierten Impfung durchschnittlich in etwas höherem Grade auftreten, als nach der Einzelimpfung, erscheinen zunächst etwas auffällig. Bei den starken individuellen Schwankungen bezüglich der Reaktion und der Antikörperbildung ist natürlich auch bei größeren Beobachtungsreihen ein Zufall nicht ausgeschlossen. Man darf aber wohl auch an folgende Erklärung denken. Es ist bei der Immunisierung an Tieren mehrfach festgestellt worden, daß solche Tiere, die gleichzeitig Alkohol, Atoxyl oder Salvarsan erhielten, häufig etwas mehr Antikörper

bildeten, als die nur mit den betreffenden Bakterien behandelten Kontrolltiere. In ähnlicher Weise wie die genannten chemischen Stoffe kann nun anscheinend auch die gleichzeitige Einspritzung einer fremden Bakterienart als ein nicht spezifischer Reiz wirken, der eine etwas stärkere Antikörperbildung auslöst.

Im Einklang mit den Beobachtungen am Menschen steht auch das oben mitgeteilte Ergebnis eines Versuches an 16 Meerschweinchen, von denen die eine Hälfte mit dem Mischimpfstoff, die andere mit den beiden Einzelimpfstoffen vorbehandelt wurde (siehe Tabelle XVI).

Tabelle XVIII. Reaktionen:

Kombinierte Impfung mit Ty. + Chol.-Impfstoff	Einzelimpfung mit Typhusimpfstoff	Einzelimpfung mit Choleraimpfstoff
I. Impfung:		
8 schwach,	7 schwach,	10 schwach,
1 mittel,	1 mittel,	— mittel,
— stark,	— stark.	— stark.
II. Impfung:		
5 schwach,	7 schwach,	8 schwach,
2 mittel,	1 mittel,	— mittel,
— stark.	— stark.	— stark.
III. Impfung:		
6 schwach,	6 schwach,	7 schwach,
— mittel,	2 mittel,	1 mittel,
— stark.	— stark.	— stark.
22 Impfungen,	24 Impfungen,	26 Impfungen,
davon	davon	davon
19 schwach = 87 %	20 schwach = 83 %	25 schwach = 96 %
3 mittel = 13 „	4 mittel = 17 „	1 mittel = 4 „
— stark = 0 „	— stark = 0 „	— stark = 0 „

Temperaturmessung um 6 Uhr abends:

Kombinierte Impfung:

1. Impfung (Injektion von 0·5 ccm Ty. + 0·3 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8
1. Tag	36·8	37·2	37·0	36·0	36·2	35·5	37·3	36·7
2. „	36·6	36·2	36·5	36·1	36·8	35·5	36·4	36·8
3. „	36·7	36·1	36·2	36·0	37·0	35·6	36·8	36·4
4. „	36·4	36·4	35·9	36·1	37·0	35·8	36·5	36·1
5. „	—	36·7	36·5	36·0	37·0	35·9	36·3	36·6
6. „	—	—	—	—	—	—	—	36·0
7. „	—	—	—	—	—	—	—	36·4

2. Impfung (Injektion von 1·0 ccm Ty. + 0·6 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Tag	36·8	37·3	36·8	**37·6**	**37·6**	36·8	36·8	36·7	**38·0**
2. „	36·5	37·0	36·3	**37·9**	**37·6**	36·5	36·5	36·9	37·5
3. „	36·7	36·5	36·5	36·9	36·8	36·4	36·7	36·2	37·2
4. „	—	—	36·2	36·6	36·6	36·6	36·4	36·3	37·0
5. „	—	—	36·3	36·5	36·6	36·9	37·0	36·2	36·8
6. „	—	—	—	—	—	—	—	36·4	36·9
7. „	—	—	—	—	—	—	—	36·4	36·8

3. Impfung (Injektion von 1·0 ccm Ty. + 0·6 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1. Tag	36·8	**37·6**	37·3	37·3	36·5	35·8	36·9	37·0	36·8
2. „	37·1	36·8	36·8	37·7	36·3	36·2	36·8	**37·8**	36·5
3. „	36·5	36·5	36·2	36·9	36·2	36·0	36·7	36·8	36·5
4. „	—	36·4	36·2	36·9	36·4	36·4	36·7	36·5	36·4
5. „	—	—	36·2	36·6	36·0	36·5	36·8	36·4	36·3
6. „	—	—	—	—	36·3	—	—	36·4	36·2
7. „	—	—	—	—	36·4	—	—	36·4	36·3

Typhusimpfung:

1. Impfung (Injektion von 0·5 ccm Typhusimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Tag	36·8	37·2	36·9	**37·7**	37·3	36·9	**37·8**	36·2	**37·4**	37·0
2. „	36·7	37·3	36·6	37·5	37·0	36·5	37·3	36·5	37·1	36·7
3. „	36·7	37·6	36·5	37·1	37·0	36·7	37·1	36·0	37·0	36·6
4. „	36·5	36·7	36·7	37·0	37·1	36·4	36·8	36·2	36·9	36·5
5. „	36·6	36·8	36·5	36·7	36·8	36·5	36·5	36·4	36·8	36·5
6. „	—	36·5	36·5	36·5	36·2	36·7	36·6	36·3	36·6	36·3
7. „	—	36·7	36·7	36·7	36·5	36·5	36·7	36·1	36·5	36·5

2. Impfung (Injektion von 1·0 ccm Typhusimpfstoff).

	1	2	3	4	5
1. Tag	36·6	36·8	37·2	**37·6**	37·5
2. „	36·8	37·2	36·8	37·2	37·0
3. „	37·2	36·9	36·6	37·0	37·0
4. „	—	36·8	—	—	—

3. Impfung (Injektion von 1·0 ccm Typhusimpfstoff).

	1	2	3	4	5
1. Tag	36·0	36·6	37·2	37·2	36·5
2. „	36·4	36·8	36·6	37·0	37·4
3. „	36·2	36·8	36·6	36·5	37·1

Choleraimpfung:

1. Impfung (Injektion von 0·3 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5
1. Tag	36·3	37·4	37·1	36·9	**40·8**
2. „	36·2	37·2	36·9	36·7	**38·2**
3. „	36·1	37·0	36·6	36·6	37·0
4. „	36·0	37·1	35·7	36·3	37·0
5. „	36·3	37·0	—	36·7	36·8
6. „	36·1	37·2	36·6	36·5	36·7
7. „	36·6	37·1	—	36·7	36·7

2. Impfung (Injektion von 0·6 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1. Tag	36·7	**38·5**	36·6	36·6	**38·8**	36·9	35·8	37·1	37·2	**37·6**
2. „	36·7	**38·6**	36·9	36·5	37·0	36·8	35·8	36·9	36·8	37·0
3. „	36·8	**38·5**	36·6	36·6	36·5	36·8	35·9	36·7	36·8	36·4
4. „	36·8	37·5	36·3	—	36·5	36·7	—	36·7	36·6	36·2
5. „	36·4	37·2	—	—	—	—	—	36·8	36·9	36·5
6. „	36·4	37·0	—	—	—	—	—	36·7	36·6	36·4
7. „	36·1	37·1	—	—	—	—	—	36·7	36·7	36·0

3. Impfung (Injektion von 0·6 ccm Choleraimpfstoff).

	1	2	3	4	5
1. Tag	36·4	37·2	35·9	36·6	36·8
2. „	36·5	37·3	35·9	36·7	36·9
3. „	36·2	37·0	36·0	36·0	36·6
4. „	36·2	37·1	—	36·5	36·8
5. „	36·3	—	—	36·6	36·7
6. „	36·1	—	—	36·6	36·8
7. „	36·0	—	—	36·7	—

Tabellarisch zusammengefaßte Übersicht ergibt folgendes Resultat:

Kombinierte Impfung	Typhusimpfung	Choleraimpfung
I. Impfung:		
8 bis 37·5°	8 bis 37·5°	4 bis 37·5°
— über 37·5—38°	2 über 37·6—38°	— über 37·5—38°
— über 38°	— über 38°	1 über 38°
II. Impfung:		
6 bis 37·5°	4 bis 37·5°	7 bis 37·5°
3 über 37·5—38°	1 über 37·5—38°	1 über 37·5—38°
— über 38°	— über 38°	2 über 38°
III. Impfung:		
7 bis 37·5°	5 bis 37·5°	5 bis 37·5°
2 über 37·5—38°	— über 37·5—38°	— über 37·5—38°
— über 38°	— über 38°	— über 38°
26 Impfungen, davon	20 Impfungen, davon	20 Impfungen, davon
21 bis 37·5° = 81 %	17 bis 37·5° = 85 %	16 bis 37·5° = 80 %
5 über 37·5—38° = 19 „	3 über 37·5—38° = 15 „	1 über 37·5—38° = 5 „
— über 38° = 0 „	— über 38° = 0 „	3 über 38° = 15 „

Was nun die Reaktionen bei den Schutzgeimpften betrifft, so waren sie, wie die vorstehende Tabelle XVIII ergibt, bei der kombinierten Impfung nicht stärker als bei den Einzelimpfungen. In der ersten Versuchsgruppe wurden bei 72 Impfungen auf Grund der Angaben der Geimpften die Reaktionen in derselben Weise, wie das bei den Impfungen für das Rote Kreuz ohnehin immer geschieht als schwach, mittelstark und stark eingetragen; da es sich um zuverlässige und mit Krankenbeobachtung vertraute Personen handelt, so dürften diese subjektiven Angaben als brauchbare Unterlagen zu beurteilen angesehen werden, um so mehr, als ja die Bedenken gegen die früher in Deutschland nach anderem Verfahren ausgeführten Typhusimpfungen sich zum großen Teil gerade auf die starken subjektiven Beschwerden nach der Impfung bezogen. Nun sind nach der kombinierten Impfung starke Reaktionen überhaupt nicht und mittelstarke seltener als nach der Typhuseinzelimpfung beobachtet worden; eine Verstärkung der subjektiven Beschwerden durch Zuführung des Choleraimpfstoffes ist also jedenfalls nicht zu erkennen.

Ganz dasselbe ergaben aber auch die Temperaturmessungen, die bei der zweiten Beobachtungsgruppe als objektiver Maßstab für die Beurteilung dienten. Nach 26 kombinierten Impfungen wurde eine Temperatursteigerung über 38° niemals, eine solche zwischen 37·5 und 38° nur 5mal (= 19 Prozent) beobachtet, während bei 20 Choleraeinzelimpfungen 3 Fälle (= 15 Prozent) Temperaturen über 38° aufwiesen und ein weiterer Fall (= 5 Prozent) eine Temperatur zwischen 37·5 und 38°. Die Temperatursteigerungen nach den Typhuseinzelimpfungen waren geringer: Temperaturen über 38° wurden überhaupt nicht beobachtet, solche über 37·5° in 11 Prozent.

Auch diese Beobachtungsreihe ergibt also, daß durch die kombinierte Impfung keine Verstärkung der Reaktionen eintrat.

Weiterhin wurden in der Krankenabteilung des Instituts von Herrn Prof. Friedemann Versuche über Wiederimpfung mit Mischimpfstoff gemacht, und zwar an Soldaten, die 3 bis 9 Monate vorher sowohl gegen Typhus als gegen Cholera geimpft worden waren. Es ist üblich, bei der Wiederimpfung eine einmalige Einspritzung von 1 ccm des Typhus- bzw. des Choleraimpfstoffes zu machen; dementsprechend erhielten unsere Versuchspersonen gleichzeitig je 1 ccm beider Impfstoffe. Hiernach traten nun ziemlich starke Reaktionen auf: von 20 geimpften Personen blieb nur bei 9 die Temperatur unter 38°, 8 hatten Höchsttemperatur zwischen 38 bis 39°, 3 von 39° und darüber. Auch war die Impfstelle in den meisten Fällen gerötet, geschwollen und schmerzhaft. Wie bei den oben beschriebenen Erstimpfungen stammten der Choleraimpfstoff aus der Kaiser

Wilhelms-Akademie, der Typhusimpfstoff aus dem Institut „Robert Koch“. Um festzustellen, ob die zuletzt verwendeten Impfstoffe an sich besonders stark wirksam waren, wurden zum Vergleich mit denselben beiden Proben — die allerdings inzwischen etwas abgelagert waren — Einzelimpfungen vorgenommen, und zwar wurden je 13 schon früher geimpfte Soldaten einer Wiederimpfung mit 1 ccm des Typhus- bzw. des Choleraimpfstoffes unterzogen. Der Verlauf dieser Impfungen war durchaus mild; nennenswerte subjektive Beschwerden fehlten, und von den 13 Typhusgeimpften hatten nur 2, von den Cholerageimpften keiner eine Temperatursteigerung über 38°. Hiernach scheint es, daß die nach der kombinierten Wiederimpfung beobachteten starken Reaktionen nicht einer besonderen Beschaffenheit der betreffenden Impfstoffe zuzuschreiben sind, sondern es scheinen die bei der einmaligen Wiederimpfung benutzten Mengen der Impfstoffe zu groß zu sein, als daß sie ohne Beschwerden gleichzeitig gegeben werden könnten. Wenn auch die aufgetretenen Reaktionen in keinem Falle irgendwie bedenklich waren, so kann doch im allgemeinen die gleichzeitige Wiederimpfung mit je 1 ccm Typhus- und Choleraimpfstoff nicht empfohlen werden; vermutlich wird bei den Wiederimpfungen auch weniger als bei den Erstimpfungen ein Bedürfnis vorliegen, die Impfung zu vereinfachen und Zeit zu sparen.

Bei der Erstimpfung dürfte dagegen insbesondere bei Massenimpfungen öfters ein solches Bedürfnis vorliegen, da die gleichzeitige Impfung weniger Zeit und Mühe kostet; auch den zu impfenden Personen wird die Vereinfachung des Verfahrens zweifellos willkommen sein. Immerhin wird es sich, da die im Gebrauch befindlichen Impfstoffe erfahrungsgemäß nicht ganz gleichmäßig wirken, empfehlen, über die Wirkung der kombinierten Impfung, die Verwendung von Impfstoffen verschiedener Herkunft und verschiedenen Alters noch weitere Erfahrungen zu sammeln; dabei wird man jedenfalls keine zu frischen Impfstoffe benutzen dürfen (s. u.).

Ein größerer Versuch mit kombinierter Erstimpfung ist nun auf Veranlassung des Instituts vom Kreisarzt für Plonsk in Wyszogrod angestellt worden. Während bei den oben ausgeführten Impfungen die beiden Impfstoffe nachträglich gemischt wurden, kam hier ein fertiger Mischimpfstoff zur Verwendung, der in 1 ccm $^1/_3$ Öse Typhus und 1·2 Ösen Cholera enthielt. Es ist das der gleiche Impfstoff, der zu den Meerschweinversuchen benutzt wurde. Wie uns mitgeteilt wird, wurden bei 800 Impfungen eine nachteilige Wirkung nicht beobachtet, auch keine stärkeren Reaktionen, als sonst bei Impfungen gegen Typhus und Cholera allein bisher wahrgenommen worden sind. Hiernach dürfte in geeigneten Fällen

die Benutzung eines derartigen Mischimpfstoffes zweckmäßig sein; es wird sich dabei aber immer empfehlen, denselben vorher zunächst an einer kleinen Anzahl von Personen zu erproben.

5. Vergleichende Immunisierungsversuche mit auf verschiedene Weise abgetöteten Typhusbazillen.

Nach Versuchen von Dr. Ishiwara.

Die nachfolgenden Versuche beziehen sich auf die Frage, ob Impfstoffe, die aus denselben Kulturen nach 4 verschiedenen Verfahren, nämlich durch Abtötung bei 60°, bei 54°, durch Zusatz von 0·5 Prozent Karbol (zur lebenden Kultur) und von 10 Prozent Äther, gewonnen wurden, in ihrer antigenen Wirkung Unterschiede zeigen. Die Versuche wurden im Jahre 1913 von Dr. Ishiwara ausgeführt, jedoch aus äußeren Gründen nicht zum Abschluß gebracht. Die Protokolle, die mir von Herrn Geheimrat Neufeld übergeben worden sind, sollen, obgleich sie offenbar kein endgültiges Urteil über die einzelnen Verfahren gestatten, hier als Beitrag zu der schon an anderen Stellen mehrfach bearbeiteten Frage mitgeteilt werden.

Die Impfstoffe wurden stets von demselben Stamm Typhus 151 hergestellt und wenige Tage nach der Herstellung injiziert; die durch Erhitzen gewonnenen Impfstoffe erhielten keinen Karbolzusatz. Die Meerschweinchen waren etwa 250 g schwer.

Tabelle XIX.

Versuch vom 9. VII. 1913.

Nachgeprüft nach 13 bis 16 Tagen mit 1 Öse.

	Menge des Impfstoffs			Im ganzen tot
	0·2	0·06	0·02	
60°-Impfstoff . . .	2—0	2—0	2—2	6—2
54°-Impfstoff . . .	2—0	2—0	2—2	6—2
Karbolimpfstoff . .	2—0	2—0	2—2	6—2
Ätherimpfstoff . . .	2—0	2—0	2—1	6—1
Im ganzen tot . . .	8—0	8—0	8—7	

2—0 bedeutet: 2 Versuchstiere, davon keins gestorben.

Im ersten Versuch schützten alle Impfstoffe in den Dosen von 0·2 und 0·06 Ösen vollkommen, während von den mit 0·02 Ösen vorbehandelten Tieren nur 1 am Leben blieb (Ätherimpfstoff). Ein Unterschied der Wirkung bei den 4 Impfstoffen kann aus diesem Versuche nicht gefolgert werden.

Tabelle XX.

Versuch vom 11. IX. 1913.

	Vorbehandelt mit 0·04 Öse. Nachgeprüft nach Tagen			Vorbehandelt mit 0·06 Öse. Nachgeprüft nach Tagen				Vorbehandelt mit 0·1 Öse. Nachgeprüft nach Tagen		Im ganzen tot
	14	21	28	12	22	28	35	21	31	
60°-Impfstoff	+	+	0	+	+	0	0	0	0	9—4
54°-Impfstoff	0	+	0	0	0	0	0	0	0	9—1
Karbolimpfstoff	+	+	0	+	+	0	+	+	+	9—7
Ätherimpfstoff	0	+	0	0	+	+	0	0	0	9—3
Im ganzen tot	12—6			16—7				8—2		

Beim zweiten Versuch wurde die Impfstoffmenge nur zwischen 0·04 und 0·1 Öse abgestuft; die Nachprüfung geschah, da die Kultur inzwischen nach 9maliger Tierpassage an Virulenz erheblich zugenommen hatte, mit $^1/_2$ Öse. Dabei wurde auch die Zeit zwischen Vorbehandlung und Nachprüfung abgestuft, und zwar in der in Tabelle XX näher angegebenen Weise, indem alle 8 bis 10 Tage aus jeder der 4 Versuchsreihen je 1 Tier nachgeprüft wurde. Damit sollte zugleich ein Anhaltspunkt für die optimale Zeit der Nachinfektion gewonnen werden, worüber wir damals noch keine genauere Erfahrung hatten.

Daß die Kultur virulent war, wurde jedesmal durch Kontrollen festgestellt, und wenn Schwankungen in der Virulenz vorgekommen sind, so betrafen sie immer die Tiere aus den 4 Reihen gleichmäßig. Immerhin gibt das Verfahren wohl nicht so einheitliche Resultate, wie das später von mir angewendete, nämlich der gleichzeitigen Infektion möglichst aller Tiere eines Versuches.

Die größten Verluste zeigten die mit dem Karbolimpfstoff, die kleinsten die mit dem auf 54° erhitzten vorbehandelten Tiere. Das Ergebnis spricht also im Sinne der Autoren, die die Abtötung bei niedrigen Temperaturen für vorteilhaft halten. Bei der immerhin geringen Zahl der Versuchstiere möchten wir aus dem Versuch keinen endgültigen Schluß in diesem Sinne ziehen; zur Entscheidung der Frage würden größere Versuchsreihen nötig sein. Für die Praxis wird man jedenfalls am besten tnn, bei dem Leishmanschen Verfahren zu bleiben, das immerhin eine schonendere Abtötung gewährleistet. Bezüglich der Carbolabtötung sei erwähnt, daß dieselbe bei Pest schlechte Resultate ergab (Deutsche Pestkommission).

Auch die von anderen Autoren mitgeteilten einschlägigen Versuche lassen wohl noch kein endgültiges Urteil über die Frage zu, welche Art

der Abtötung für Typhusbazillen die beste ist. Einige dieser Versuche seien hier kurz erwähnt. Vincent verglich lebende Kulturen, bei 53 bis 55° abgetötete und darauf sensibilisierte Bazillen sowie ein mit Äther versetztes Autolysat im Meerschweinchenversuch, offenbar ohne sehr deutliche Unterschiede zu erhalten; nähere Angaben werden nicht gemacht. Derselbe Autor fand bei 100° abgetötete Typhuskulturen unwirksam, was Chantemesse bestritt. Castellani fand lebende, bei 50° abgeschwächte Bazillen wirksamer als tote. Levy, Blumenthal und Marxer prüften, ebenfalls mittels aktiver Immunisierung von Meerschweinchen, durch verschiedene schonende Verfahren (Glyzerin, Harnstoff, Milchzucker) abgetötete Typhusbazillen.

Die Methode der intravenösen Vorbehandlung von Kaninchen mit nachfolgender Titrierung des Serums auf Antikörper (meist Agglutinine und Komplementablenkung, daneben auch Bakterizidie im Plattenversuch und Bakteriotropine) wurde mehrfach zum Vergleich der antigenen Wirkung verschiedener Typhusimpfstoffe benutzt, so von Negre und von Löwy, die trotz Abweichungen im einzelnen darin übereinstimmen, daß durch Hitze oder Äther abgetötete Bazillen mehr Agglutinin, lebende sensibilisierte dagegen mehr Bakteriolysin und Bordetsche Antikörper erzeugen, während Liebermann und Acel nach Injektion nicht sensibilisierter lebender, nach Besredka sensibilisierter und mit Karbol abgetöteter Bazillen Agglutinine und Lysine etwa gleich gut auftreten sahen. Reiter und Silberstein immunisierten Tauben mit zahlreichen Impfstoffen und untersuchten das Serum auf Agglutinine und phagozytäre Antistoffe, sie fanden am schonendsten die Abtötung mit Chloroform und mit Ozon, danach mit Äther und durch 60° Erhitzung, weniger günstig war Abtötung mit Karbol. M. Wassermann fand die Agglutininbildung bei einigen Kaninchen, die er teils mit bei 60° teils bei 53° (aber 24 Stunden lang) erhitzten Typhusbazillen intravenös behandelte, etwa gleich stark; im Plattenversuch waren Bakteriolysine überhaupt nicht nachweisbar (offenbar war der benutzte Typhusstamm serumfest).

6. Vergleichende Beobachtungen am Menschen über die Reaktionen nach 60°- und 54°-Typhusimpfstoff.

Als Vorzug der nach Leishmans Vorschlag bei möglichst niedriger Temperatur abgetöteten Typhusbazillen für die Schutzimpfung wird vielfach angegeben, daß solche Impfstoffe geringere Erscheinungen bei den geimpften Personen hervorrufen sollen, als wenn die Abtötung bei höherer Temperatur erfolgt. Fornet meint, bei den neueren Impfstoffen werde

„nicht mehr wie früher denaturiertes, sondern möglichst natives Eiweiß in den Körper eingeführt. Der Impfstoff wirkt dann nicht mehr als Fremdkörper, sondern wie ein beinahe physiologischer Reiz.“ Offenbar sehen viele Autoren den Grund, weshalb bei den von Kolle, Kutscher und Hetsch ausgeführten Impfungen der südwestafrikanischen Truppen so starke Reaktionen auftraten, darin, daß die betreffenden Impfstoffe bei 60° abgetötet waren, obwohl es doch am nächsten liegt, den Unterschied zwischen den Folgeerscheinungen bei diesen und bei den später in Amerika, England usw. ausgeführten Schutzimpfungen darin zu suchen, daß hier sehr viel kleinere Mengen gegeben wurden.

Typhus-Erstimpfungen mit Impfstoffen vom 4. Juli.

	Name	Temperatur in Grad C.	Schmerzen	60°-Impfstoff rechte Brust	54°-Impfstoff linke Brust
21. VII.	J.	36·6	bdsts. gleichmäßig	geringe Rötung	Geschwulst 8 × 5 cm tief rosenrot
25. VII.	T.	36·8	bdsts. gleich gering	geringe Rötung	Geschwulst 10 × 6 cm tiefrot
26. VII.	W.	36·7	gering bdsts.	geringe Rötung	5 Markstück große Schwellung
	G.	36·4	—	—	—
	R.	36·7	links	—	kaum gerötet
	H.	36·5	links	—	5 Markstück große Schwellung
	J.	36·6	rechts	8 cm große Schwellung	6 cm Rötung
	Sch.	36	—	—	—
	C.	36·8	links	—	Schwellung 10 cm starke Rötung
	P.	35·8	—	5 cm	5 cm
28. VII.	Sch.	36·8	—	4 cm	—
	K.	36·4	bdsts.	—	—
	M.	36·8	—	—	—
	D.	36	—	—	—
	A.	36·6	bdsts.	—	—
	L.	36·8	rechts	8 × 8 cm Rötung und Schwellung	8 × 8 cm
	M.	36·9	—	5 × 5 cm bdsts. Rötung	

Wir haben nun aus denselben Typhusstämmen, die auf dem gleichen Nährboden gezüchtet waren, gleichzeitig zwei (polyvalente) Impfstoffe hergestellt und den einen auf höchstens 54°, den anderen auf 60° erhitzt, dann mit Karbol versetzt und nach 3 Wochen einer Anzahl von Erstimpflingen je $^1/_2$ ccm injiziert. Bei den Versuchen, die von Herrn Prof.

Friedemann in der Krankenabteilung des Instituts gemacht wurden, rief der 60°-Impfstoff keine stärkeren Allgemeinreaktionen hervor, als der bei 54° gewonnene. Bezüglich der örtlichen Reaktionen wurden beide Impfstoffe von Herrn Privatdozenten Dr. Lippmann in der Weise verglichen, daß jede Versuchsperson auf der einen Körperseite $^1/_4$ ccm des 54°-, auf der anderen die gleiche Menge des 60°-Impfstoffs erhielt; dabei hat, wie das vorstehende Protokoll zeigt, meist gerade der 54°-Impfstoff stärkere Lokalreaktionen ergeben, als der 60°-Impfstoff. Der erstere übt also zum mindesten in den ersten Wochen nach der Herstellung eine stärkere Reizwirkung aus (vgl. Tabelle S. 395); bei einer 5 Wochen später vorgenommenen Prüfung war kein deutlicher Unterschied vorhanden.

7. Vergleichende Beobachtungen am Menschen über die Reaktionen nach frischem und abgelagertem Typhusimpfstoff.

(Nach Versuchen von Dr. Lippmann.)

Nachdem mehrfach nach frischem Impfstoff starke Beschwerden aufgetreten waren, wurden unter völlig gleichen Bedingungen von derselben Typhuskultur (monovalente) Impfstoffe hergestellt und einerseits möglichst frisch, d. h. etwa 4 bis 7 Tage nach der Abtötung, andererseits nach etwa 4 Wochen injiziert. Die Versuche wurden im Winter 1914/15 von Herrn Privatdozenten Dr. Lippmann gemacht, dem die starke Wirkung des frischen Impfstoffes zuerst aufgefallen war; dabei wurde, um die individuellen Unterschiede auszuschalten, im ersten Versuch (Versuch A des Protokolls) die lokale Reizwirkung in der Weise geprüft, daß jede Versuchsperson auf der einen Körperseite die halbe Dosis des einen, auf der anderen die halbe Dosis des zweiten Impfstoffes erhielt. Die Unterschiede waren, wie das nachstehende Protokoll zeigt, sehr deutlich: bei 6 Personen ergab der frische Impfstoff 4 mal, der ältere keinmal starke Lokalreaktionen. Noch stärker war der Unterschied in Versuch B; hier, wo die ganze Dosis von einem Impfstoff gegeben wurde, zeigten von 6 mit dem frischen Impfstoff gespritzten Personen 5 sehr starke, 1 starke Lokalreaktion, die 6 mit dem älteren Impfstoff reagierten gering oder gar nicht lokal.

Protokoll. Typhusimpfungen an Menschen (Dr. Lippmann).

Zur Verwendung gelangen Impfstoff „Frisch“ und Impfstoff „Alt“ des Königlichen Instituts für Infektionskrankheiten.

A. Lokalreaktion.

Erstimpflinge; erste Impfung.

Links werden $^1/_4$ ccm „Frisch“, rechts $^1/_4$ ccm „Alt“ subkutan gleichzeitig in die Brust gespritzt.

Durchmesser der Quaddel	Druckempfindlichkeit	Durchmesser der Quaddel	Druckempfindlichkeit	Maximaltemperatur
links (Frisch)		rechts (Alt)		
1. 3 ccm	mäßig	0 ccm	ganz gering	36·8
2. 5	sehr stark	2	gering	38·2
3. $2^1/_2$	gering	0	„	37·6
4. 6	sehr stark	3	mäßig	38·4
5. 3	stark	Hämatom	gering	37·3
6. 5	„	0	0	37·2

B. Allgemeinreaktion.

6 Patienten (Erstimpflinge; erste Impfung) erhalten $^1/_2$ ccm Impfstoff („Frisch“) in die linke Brust gespritzt.

Allgemeingefühl	Durchmesser der Quaddel	Druckempfindlichkeit	Maximaltemperatur
1. Gliederschmerzen	5 ccm	sehr stark	38·5
2. Glieder- und Kopfschmerzen .	6	„ „	37·9
3. Kreuzschmerzen	5	„ „	38·2
4. Allgemeines Unwohlsein . .	4	„ „	37·4
5. 0	3	stark	37·4
6. Kopfschmerzen	5	sehr stark	38·8

(6 Patienten, Erstimpflinge; erste Impfung) erhalten $^1/_2$ ccm Impfstoff („Alt“) in die linke Brust gespritzt.

Allgemeingefühl	Durchmesser der Quaddel	Druckempfindlichkeit	Maximaltemperatur
1. 0	2 ccm	gering	36·5
2. 0	0	0	36·4
3. 0	0	0	36·3
4. Gliederschmerzen	3	ganz gering	36·9
5. Schlechter Schlaf	0	0	37·1
6. 0	0	0	36·2

Zur Beurteilung der Allgemeinreaktion sind nur die Personen der Gruppe B zu verwerten. Bei dem frischen Impfstoff stieg die Körperwärme stets über 37°, in der Hälfte der Fälle über 38°; bei dem älteren Impfstoff dagegen war 37·1 die höchste Temperatur.

Die Protokolle, für deren Überlassung ich Herrn Dr. Lippmann zu Dank verpflichtet bin, dürften auch von praktischem Interesse sein. Bei den Massenimpfungen, wie sie heute im Heere vorgenommen werden, kommen freilich aus äußeren Gründen kaum Impfstoffe früher als mehrere Wochen nach der Herstellung zur Verwendung; bei Impfungen in kleinerem Maßstabe ist das aber eher der Fall und vielleicht hat seinerzeit bei den Impfungen der südwestafrikanischen Truppen auch dieser Umstand an dem Zustandekommen der starken Reaktionen mitgewirkt.

Für die Praxis ist hiernach von der Benutzung frischer Impfstoffe abzuraten, gleichviel ob die stärkeren Reaktionen durch das spezifische Antigen oder durch unspezifische Bakteriengifte bedingt sein mögen (vgl. S. 374).

Zum Schlusse ist es mir ein Bedürfnis, meinem hochverehrten Chef, dem stellvertretenden Direktor des Königl. Instituts für Infektionskrankheiten „Robert Koch“, Herrn Geheimen Med.-Rat Professor Dr. F. Neufeld für seine rege Unterstützung meinen ergebensten Dank auszusprechen.

Literaturverzeichnis.

Bernhardt, *Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten.* Bd. LXXIX. S. 219.

Besredka, *Bulletin Pasteur.* 1913. p. 665 et 705.

Bessau, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1916. Nr. 17.

Besserer und Jaffé, *ebenda.* 1905. Nr. 51.

Braun und Feiler, *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* Bd. XXI. S. 447; Feiler, *ebenda.* Bd. XXIV. p. 411.

Bürgers, Schermann und Schreiber, *Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten.* Bd. LXX. S. 119.

Castellani, *Lancet.* 1913. S. 595.

Derselbe, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. LXXVII. S. 63.

Chantemesse, *Bull. soc. biol.* 1913. Bd. LXXIV. S. 924, 982 u. 1038.

Friedberger und Moreschi, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1906. Nr. 49.

Dieselben, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1905. S. 1409.

Dieselben, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XXXIX. S. 453.

Händel, *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt.* Bd. XXX. S. 363.

Kolle, *Klinisches Jahrbuch.* 1905. S. 139.

Kutscher und Hetsch, *ebenda.* S. 146.

Levy, Blumenthal und Marxer, *Centralblatt für Bakteriologie.* Bd. XLII. S. 265.

Liebermann und Acel, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 965.

Löffler, *Mitteilungen aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt.* Bd. I. S. 172—180.

Löwy, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1915. S. 1277.

Marx, *Die experim. Diagnostik* usw. 1914. III. Aufl. S. 107.

Meinicke, Jaffé und Flemming, *Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten.* Bd. LII. S. 416.

Negre, *Bull. soc. biol.* 31. V. 1913. T. LXXIV. p. 1177.

Neisser und Shiga, *Deutsche med. Wochenschrift.* 1903. Nr. 4.

Neufeld und Lindemann, *Centralblatt für Bakteriologie.* Ref. Bd. LIV. Beiheft.

Pfeiffer und Friedberger, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1902.

Dieselben, *Centralblatt für Bakteriologie.* Orig. Bd. XLVII. S. 503.

Reiter und Silberstein, *Zeitschrift für Immunitätsforschung.* 1915. Bd. XXIII. S. 443.

Schlemmer, *ebenda.* Bd. IX. S. 149.

Schmitz, *Berliner klin. Wochenschrift.* 1915. S. 572.

Ungermann und Kandiba, *Arbeiten aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt.* 1912. Bd. XL. S. 24.

Vincent, *Acad. des Sciences.* 1910. T. CL. p. 355.

Derselbe, *Ac. de Méd.* 8. X. 12. und 26. V. 13.

Derselbe, *Bull. soc. biol.* 1911. II. 269; *ebenda.* 1913. T. LXXIV. p. 847.

Wassermann, *Festschrift für Robert Koch.*

M. Wassermann, *Zeitschrift f. Hygiene u. Infektionskrankheiten.* Bd. LXX. S. 204.

Wright, *Lancet.* 1901. II. p. 715.

Lebenslauf.

Ich, Richard Ernst Hugo Weber, bin am 22. Juli 1884 zu Berlin geboren und in der katholischen Religion erzogen. Ich besuchte das Leibniz- und das Luisenstädtische Gymnasium zu Berlin und erlangte auf dem Berlinischen Gymnasium zum grauen Kloster Ostern 1905 das Zeugnis der Reife. Im April desselben Jahres begann ich an der Königlichen tierärztlichen Hochschule zu Berlin das Studium der Veterinärmedizin. Ostern 1907 bestand ich hier die naturwissenschaftliche Vorprüfung und am 22. Juli 1909 die Fachprüfung. Michaelis desselben Jahres ließ ich mich an der Königlichen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin immatrikulieren, um mich dem Studium der Medizin zu widmen, und absolvierte im Herbst 1910 die medizinische Vorprüfung, am 22. Dezember 1913 die ärztliche Fachprüfung, nachdem ich im Jahre 1911 in der Veterinärmedizin promoviert hatte. Mein praktisches Jahr erledigte ich zum Teil an der Königlichen Charité und am Königlichen Institut für Infektionskrankheiten, wo ich mich speziell der Pockenforschung widmete, wie ich auch bei Ausbruch des Krieges die Impfstelle des Roten Kreuzes übernahm, welche über reichliches Material an Typhus-, Cholera- und Pockenimpfungen verfügt. Neben meiner Tätigkeit am Institut und in der Impfstelle des Roten Kreuzes wurde mir die Assistentenstelle der Königlichen Impfanstalt nebst dem zugehörigen städtischen Impftermin übertragen, ferner noch die Mitarbeiterschaft im Tuberkuloseausschuß für Kriegswohlfahrtspflege vom Roten Kreuz.

Auch besonders während des Krieges wurde auf meine tierärztliche Mitarbeiterschaft in umfangreicher Weise Anspruch erhoben, sowohl seitens des städtischen Schlachthofes Berlin, wie auch vom Fleischschauamt Berlin-Weißensee.